


SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS



ERGEBNISSE
DER INNEREN MEDIZIN
UND KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON

F. KRAUS · ERICH MEYER · O. MINKOWSKI · FR. MÜLLER
H. SAHLI · A. SCHITTENHELM
A. CZERNY · O. HEUBNER · L. LANGSTEIN

REDIGIERT VON

L. LANGSTEIN BERLIN · ERICH MEYER GÖTTINGEN · A. SCHITTENHELM KIEL

DREIUNDZWANZIGSTER BAND

MIT 45 ABBILDUNGEN IM TEXT



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1923

Inhaltsverzeichnis.

I. Die Regulierung des peripheren Blutkreislaufes.

Von

W. R. Heß-Zürich.

Mit 8 Abbildungen.

Inhalt.

Literatur.

Adler, L.: Untersuchungen zur Pharmakologie der Gefäße. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 91, S. 81. 1921.

v. Anrep, G.: On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body. Journ. of physiol. Vol. 45, p. 307. 1912.

— On local vascular reactions and their interpretation. Journ. of physiol. Vol. 45, p. 318. 1912.

— and Evans, C. L.: The mode of action of vaso-dilator nerves. Journ. of physiol. Vol. 54, (Proc. p. X). 1920.

Asher, L.: Die Innervation der Gefäße. I. Die zentrale Innervation und der periphere Gefäßtonus. Ergebn. d. Physiol. Bd. 1, II. Abtlg., S. 346. 1902.

— Studien über antagonistische Nerven. IV. Zeitschr. f. Biol. Bd. 52, S. 288. 1909.

— Studien über antagonistische Nerven. VI. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 136, S. 411. 1910.

Atzler, E. und Lehmann, G.: Über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Gefäße. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 190, S. 118. 1921.

Bainbridge, F. A.: The Physiology of musculai excercise. (Monogr. on Physiology.) London 1919.

Barcroft, J.: The velocity and nature of the blood emerging from the submaxillary gland of the cat during stimulation of the cervical sympathetic nerve. Journ. of physiol. Vol. 35. (Proc. XXIX.) 1907.

— The mechanisme of vasodilaation in the cat's submaxillary gland. Journ. of physiol. Vol. 36. (Proc. LIII.) 1908.

— Differential method of blood gas analysis. Journ. of physiol. Vol. 36. (Proc. LII.) 1908.

Bayliss, W. M.: On the Physiology of the depressor nerve. Journ. of physiol. Vol. 14, p. 303. 1893.

— and Hill, L.: Intra-cranial pressure and the cerebral circulation. Journ. of physiol. Vol. 18, p. 334. 1895.

— The action of carbon dioxide on blood-vessels. Journ. of physiol. Vol. 26 (Proc. XXXII). 1900—1901.

— On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. Journ. of physiol. Vol. 28, p. 220. 1902.

— Further researches on antidrome nerve-impulses. Journ. of physiol. Vol. 28, p. 276. 1902.

— Die Innervation der Gefäße. II. Die Regulation der Blutversorgung. Ergebn. d. Physiol. Bd. 5, I. u. II. Abtlg. S. 319. 1906.

Bier, A.: Die Entstehung des Kollateralkreislaufes. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 147, S. 256 u. 444. 1897 u. Bd. 153, S. 306 u. 434. 1898.

Blum, E.: Die Querschnittsbeziehungen zwischen Stamm und Ästen im Arteriensystem. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 175, S. 1. 1919. Inaug.-Diss. Zürich. 1919.

Boothby, W. M.: Determination of the circulation rate in man at rest and work. Americ. Journ. of physiol. Vol. 37, p. 383. 1915.

Brodie, T. G. and Dixon, W. E.: On the innervation of the pulmonary blood vessels and some observations on the action of suprarenal extract. Journ. of physiol. Vol. 30, p. 476. 1904.

— and Cullis, W. C.: The innervation of the coronary vessels. Journ. of physiol. Vol. 43, p. 313. 1911.

Chauveau, A. et Kaufmann, Expériences pour la détermination du coefficient de l'activité nutritive et respiratoire des muscles en repos et en travail. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Paris Tom. 104, p. 1126. 1887.

Dale, H. H. and Richards, A. N.: The vasodilator action of Histamine and of some others substances. Journ. of physiol. Vol. 52, p. 110. 1918.

Dastre, A. et Morat, J. P.: De l'innervation des vaisseaux cutanés. Arch. de physiol. norm. et pathol. II. Sér., Tom. 2, p. 409. 1899.

Delezenne, C.: Démonstration de l'existence de nerfs vasosensibles régulateurs de la pression sanguine. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Paris Tom. 124, p. 700. 1897.

Delezenne, C.: Contribution à l'étude des vaso-dilatations actives. Journ. of physiol. Tom. 23, Suppl. p. 42. 1898.
Dogiel: Die Ausmessung der strömenden Blutvolumina. Ber. d. sächs. Ges. d. Naturwiss. math.-phys. Kl. S. 200. 1867.
Donegan, J. F.: The Physiology of the veins. Journ. of physiol. Vol. 55, p. 226. 1921.
Douglas, C. G. and Haldane, J. S.: The regulation of the general circulation rate in man. Journ. of physiol. Vol. 56, p. 69. 1922.
Ebbecke, U.: Die lokale vasomotorische Reaktion der Haut und der inneren Organe. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 169, S. 1. 1917.
Fleisch, A.: Experimentelle Untersuchungen über die Kohlensäurewirkung auf die Blutgefäße. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 171, S. 3. 1918.
– Die relative Überlegenheit der rhythmischen Durchströmungsart bei überlebenden Organen als Zeichen aktiver Fördertätigkeit der Arterien. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 174, S. 177. 1919.
– Der Einfluß rhythmischer Druckschwankungen auf die Widerstandsverhältnisse im Gefäßsystem. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 178, S. 31. 1920.
– Enthält der Arterienpuls eine aktive Komponente? Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 180, S. 138. 1920.
– Die Wasserstoffionenkonzentration als peripher regulatorisches Agens der Blutversorgung. Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 19, S. 269. 1921.
– Die Wasserstoffionenkonzentration als Regulator der Atemgröße. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 190, S. 270. 1921.
– Die Beziehung zwischen Stamm- und Astquerschnitt im Arteriensystem. Zeitschr. f. d. ges. Anat. I. Abt. Bd. 64 S. 543. 1922.
Frank, O.: Die Wirkung von Digitalis (Helleborein) auf das Herz. Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol., München. Bd. 14, S. 14. 1898.
Frey, W.: Die Hypertonie als Reflexvorgang. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 40, S. 1186. 1921.
– und Hagemann, E.: Die experimentellen Grundlagen für den Begriff der Reflexhypertonie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin. Bd. 25, S. 271. 1921.
Fuchs, R. F.: Zur Physiologie und Wachstumsmechanik des Blutgefäßsystems. II. Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 2, S. 15. 1903.
Gaskell, W. H.: On the tonicity of the heart and blood vessels. Journ. of physiol. Vol. 3, S. 48. 1880–1882.
– The involuntary nervous system. (Monogr. on physiol.) London 1916.
Gley, E. et Quinquaud, A.: La fonction des surrenals. I. Du rôle physiologique supposé de l'Adrénaline. Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tom. 17, p. 807. 1917–1918.
Goltz, Fr.: Über den Tonus der Gefäße und seine Bedeutung für die Blutbewegung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 29, S. 394. 1864.
– und Ewald, J. R.: Der Hund mit verkürztem Rückenmark. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 63, S. 362. 1896.
Gottlieb, R. und Magnus, R.: Über Diurese. IV. Über die Beziehungen der Nierenzirkulation zur Diurese. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 45, S. 223. 1901.
– – Über die Gefäßwirkung der Körper der Digitalisgruppe. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 47, S. 135. 1901. Ebenda Bd. 48, S. 262 und Bd. 51, S. 30.
Grützner, P.: Betrachtungen über die Bedeutung der Gefäßmuskeln und ihrer Nerven. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 89, S. 132. 1906 und Münch. med. Wochenschr. S. 1802. 1907.
Hamel, G.: Die Bedeutung des Pulses für den Blutstrom. Zeitschr. f. Biol. Bd. 25, S. 474. 1889.
Hasebroek, K.: Versuch einer gymnastischen Therapie der Zirkulationsstörungen auf Grund einer neuen Darstellung des Kreislaufes. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 77, S. 354. 1903.
– Die Blutdrucksteigerung vom ätiologischen und therapeutischen Standpunkt. Wiesbaden 1910.
– Physikalisch-experimentelle Einwände gegen die sog. arterielle Hypertension, zugleich ein Beitrag zur Frage der aktiven Arterienbewegung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 143, S. 519. 1913.
– Über den extrakardialen Kreislauf des Blutes vom Standpunkt der Physiologie, Pathologie und Therapie. Jena 1914.

Heger, P.: Einige Versuche über die Empfindlichkeit der Gefäße. Beitr. z. Physiol. C. Ludwig gewidmet. S. 193. Leipzig 1887.

Hering, H. E.: Über die Beziehung der extrakardialen Herznerven zur Steigerung der Herzschlagzahl bei Muskeltätigkeit. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 60, S. 429. 1895.

— Pathologische Physiologie. I. Abtlg. Die Funktionsstörungen des Herzens, der Gefäße und des Blutes. Leipzig 1921.

Heß, W. R.: Zum Thema: Viskosität des Blutes und Herzarbeit. Vierteljahrsschr. d. naturforsch. Ges. Zürich. Bd. 51, S. 236. 1906. Inaug.-Diss. Zürich 1906.

— Über die funktionelle Bedeutung der Arterienmuskulatur. Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte. Nr. 32. 1914.

— Das Prinzip des kleinsten Kraftverbrauches im Dienste hämodynamischer Forschung. Habilitationsschr. Zürich 1913 und Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtlg., S. 5. 1914.

— Über die periphere Regulierung der Blutzirkulation. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 168, S. 439. 1917.

— Untersuchungen über den Antrieb des Blutstroms durch aktive Gefäßpulsationen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 173, S. 243. 1918.

— Die Zweckmäßigkeit im Blutkreislauf. Antrittsvorlesung. Benno Schwabe, Basel 1918.

— Die physiologischen Grundlagen für die Entstehung der reaktiven Hyperämie und des Kollateralkreislaufes. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 122, S. 1. Jahrg. 1920.

— Die Sensibilitäten der Kreislaufregulierung. Verh. d. Schweiz. Naturf. Ges. 1921.

Heß, W. R und v. Wyß, W. H: Beitrag zur Kenntnis der Eingeweidesensibilitäten. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiolog. Bd. 194, S. 195. 1922.

Heymann, P.: Über die Wirkung kleinster Säure- und Alkalimengen auf die Gefäße und andere glattmuskelige Organe. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 90, S. 27. 1921.

Hooker, D. R.: The chemical regulation of vascular tone as studied upon the perfused blood vessels of the frog. Americ. Journ. of physiol. Vol. 28, p. 361. 1911.

— The functional activity of the capillaries and venules. Americ. Journ. of physiol. Vol. 54, p. 30. 1921.

Hoskins, R. G.: The relation of the adrenals to the circulation. Physiol. Rev. II., p. 343. 1922.

Hühne, H.: Zur Frage einer Förderung des Blutstromes durch pulsatorische Tätigkeit der Blutgefäße. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 165, S. 180. 1916.

Hürthle, K.: Ist eine aktive Förderung des Blutstromes durch die Arterien erwiesen? Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 147, S. 582. 1912.

— Untersuchungen über die Frage einer Förderung des Blutstromes durch die Arterien Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 162, S. 301. 1915.

— Die Analyse des Druck- und Strompulses. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 162, S. 104. 1915.

— Über die Änderung der Strompulse unter dem Einfluß vasokonstriktorischer Mittel. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 162, S. 338. 1915.

— Zusammenfassende Betrachtungen über den Inhalt der vorhergehenden Arbeiten. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 162, S. 413. 1915.

Ishikawa, H.: Die Erweiterung der Gefäße in tätigen Organen. Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 16, S. 223. 1914.

Jagic, N. v.: Physiologie des Kreislaufes. Handb. d. Herz- u. Gefäßerkrankungen. Bd. 2, I. Teil. Leipzig 1913.

Jensen, P.: Über die Innervation der Hirngefäße. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 103, S. 196. 1904.

Johansson, J. E.: Über die Einwirkung der Muskeltätigkeit auf die Atmung und die Herztätigkeit. Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 5, S. 20. 1893.

Kaufmann: Recherches expérimentales sur la circulation dans les muscles en activité physiologique. Arch. de physiol. norm. et pathol. p. 283. 1892.

Köster, G. und Tschermak, A.: Über den Nervus depressor als Reflexnerv der Aorta. Pflügers Arch. d. ges. Physiol. Bd. 93, S. 24. 1903.

Krogh, A.: On the influence of the venous supply upon the output of heart. Skand. Arch. f. Physiol. Vol. 27, p. 126. 1912.

— The regulation of the blood supply to the right heart. Skand. Arch. f. Physiol. Vol. 27, p. 227. 1912.

Krogh, A. and Lindhard, J.: The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. Journ. of physiol. Vol. 47, p. 112. 1913.
— — A comparison between voluntary and electrically induced work in man. Journ. of physiol. Vol. 51, p. 182. 1917.
— Capillariomotor mechanisme. I. The tongue of the frog. Journ. of physiol. Vol. 53, p. 399. 1920.
— Studies on the physiology of capillaries. II. The reactions of local stimuli of the blood vessels in the skin and the web of the frog. Journ. of physiol. Vol. 55, p. 412. 1921.
— Harrop, G. A., Brandt-Rehberg, P.: Studies on the physiology of capillaries. III. The innervation of the blood vessels in the hind legs of the frog. Journ. of physiol. Vol. 56, p. 179. 1922.
Landergreen, E. und Tigerstedt, R.: Die Blutzufuhr zur Niere. Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 4, S. 241. 1893.
Langendorff, O.: Über die Innervation der Koronargefäße. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 21, S. 551. 1907.
Langley, J. N.: The autonomic nervous system. I. Cambridge 1921.
Latschenberger, J. und Deahna, A.: Beiträge zur Lehre von der reflektorischen Erregung der Gefäßmuskeln. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 12, S. 157. 1876.
Lewis, T.: Studies of the relation between respiration and blood pressure. II. Journ. of physiol. Vol. 37, p. 233. 1908.
Liljestrand, G.: Über das Minutenvolum des Herzens bei Vermehrung des CO_2-Partialdruckes in den Alveolen. Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 37, S. 180. 1919.
Lovén, Chr.: Über die Erweiterung von Arterien infolge einer Nervenerregung. Ber. d. sächs. Ges. d. Naturwiss. math.-physiol. Kl. Bd. 18, S. 91 u. 96. 1866.
Magnus, Georg: Der Beginn der Entzündung im Bilde direkter Kapillarbeobachtung. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 120, S. 96. 1922.
Mall, F.: Die motorischen Nerven der Portalvene. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Suppl., S. 57. 1890.
— Der Einfluß des Systems der Vena portae auf die Verteilung des Blutes. Arch. f. Physiol. Du Bois Reymond. S. 409. 1892.
Mareš, Fr.: Der allgemeine Blutstrom und die Förderung der Blutdurchströmung der Organe durch die Tätigkeit ihres Gefäßsystems. I. Förderung des Blutstromes durch aktive Beteiligung der Gefäße am arteriellen Pulse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 165, S. 159. 1916.
— II. Die Atembewegungen des Gefäßsystems. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 165, S. 194. 1916.
— III. Die Grundlagen der herrschenden vasomotorischen Theorie. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 165, S. 337. 1916.
— IV. Mechanismus des Eigenbetriebs der Blutdurchströmung in verschiedenen Organen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 165, S. 381. 1916.
Markwalder, J. and Starling, E.: A note on some factors which determine the bloodflow through the coronary circulation. Journ. of physiol. Vol. 47, p. 275. 1913.
Nakagawa, T.: On the coronary circulation in the heart-lung preparation. Journ. of physiol. Vol. 56, p. 340. 1922.
Odermatt, W.: Die Schmerzempfindlichkeit der Blutgefäße und die Gefäßreflexe. Habilitationsschrift, Basel 1922 und Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 127, H. 1. 1922.
Oppel: Über die gestaltliche Anpassung der Blutgefäße. Vortr. u. Aufs. über Entwicklungsmech. H. 10.
Pagano, G.: Sur la sensibilité du coeur et des vaisseaux sanguins. Arch. ital. biol. Vol. 33, S. 1. 1900.
Pearce, R. G.: Studien über antagonistische Nerven. VIII. Zeitschr. f. Biol. Bd. 62, p. 243. 1913.
Pick, E. P.: Über Regulation der Blutverteilung durch den peripheren Kreislaufapparat. Internat. ärztl. Fortbildungskursus (Balneolog. u. Balneotherap.) Karlsbad. Bd. 3, S. 188. 1922.
Rohner, H.: Beziehungen zwischen Blutdruck und Wandmasse bei Arterien. Diss. Zürich 1920.

Romberg: Die Rolle der Gefäße bei inneren Krankheiten mit Ausschluß der eigentlichen Gefäßkrankheiten. Sammlung klin. Vorträge. H. 552 (innere Medizin Nr. 170) 1909.

Rothlin, E.: Experimentelle Studien über allgemeine und spezielle Eigenschaften überlebender Gefäße unter Anwendung der chemischen Reizmethode. Habilitationsschrift Zürich 1920 und Biochem. Zeitschr. Bd. 111, S. 219. 1920.

— Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungsweise einiger chemischer, vasotonisierender Substanzen organischer Natur auf überlebende Gefäße. II. u. III. Biochem. Zeitschr. Bd. 111, S. 257 u. S. 299. 1920.

— Über ein antagonistisches Verhalten isolierter Herzkranzgefäße verschiedener Tierarten gegenüber Adrenalin. Wiener tierärztl. Monatsschr. Bd. 8, S. 1. 1921.

Roy, C. S. and Sherrington, C. S.: On the regulation of the blood-supply of the brain. Journ. of physiol. Vol. 11, p. 85. 1890.

Roy, C. S. and Adami, J. G.: Contributions to the physiology and pathology of the mammalian heart. Philos. Transactions of the roy. soc. London. Vol. 183, p. 199. 1892.

Sassa, K. and Miyazaki, H.: Influence of venous pressure upon the heart-rate. Journ. of physiol. Vol. 55, p. 226. 1921.

Schäfer, F.: Vergleichung der bei konstantem und rhythmischem Druck durch die Hinterbeine des Frosches getriebenen Flüssigkeitsmengen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 151, S. 97. 1913.

— Der Einfluß gefäßerregender Mittel auf die bei konstantem und rhythmischem Druck durch die Hinterbeine des Frosches getriebenen Flüssigkeitsmengen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 162, S. 378. 1915.

Schwarz, C. und Lemberger, F.: Über die Wirkung kleinster Säuremengen auf die Blutgefäße. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 141, S. 149. 1911.

Siciliano: Les effets de la compression des carotides sur la pression, sur le coeur et sur la respiration. Arch. ital. de biol. Vol. 33, p. 338. 1900.

Spallitta, F. e Consiglio, M.: I nervi vaso-sensitivi. Laborat. di Fisiologia, Palermo 1896.

Starling, E. H.: The linacre lecture on the law of the heart. Cambridge 1915.

— On the circulatory changes associated with exercise. Journ. of the roy. army med. corps. März 1920.

Steinbach, E. und Kahn, R. H.: Echte Kontraktilität und motorische Innervation der Kapillaren. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 97, S. 105. 1903.

Stöhr, Ph.: Über die Innervation der Pia mater und des Plexus chorioideus des Menschen. Habilitationsschr. Würzburg 1922 und Ergänzungsheft z. Anat. Anzeiger. Bd. 54, S. 54. 1921.

Szent-Györgyi, A. v.: Über Herzmuskeltonus. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 184, S. 265. 1920.

Tangl, E. und Zuntz, H.: Über die Einwirkung der Muskelarbeit auf den Blutdruck. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 70, S. 544. 1898.

Thoma, R.: Über die Strömung des Blutes in der Gefäßbahn und die Spannung der Gefäßwand. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 66, S. 92, 259, 377. 1920.

— Die mittlere Durchflußmenge der Arterien des Menschen als Funktion des Gefäßradius. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 189, S. 282. 1921 und Bd. 194, S. 385. 1922.

Thompson, W. H.: Über die Abhängigkeit der Gliedervenen von motorischen Nerven. Arch. f. Physiol. (Du Bois Reymond) S. 102. 1893.

Tigerstedt, R.: Der kleine Kreislauf. Ergebn. d. Physiol. Bd. 2, II. 1903.

Tschuewsky, J. A.: Über den Einfluß kurz dauernder Anämie auf den Blutstrom. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 97, S. 203. 1903.

Vincent, Swale and Sheen, W.: The effects of intravascular injections of extracts of animal tissues. Journ. of physiol. Vol. 29, p. 242. 1903.

Weber, E.: Über die Ursache der Blutverschiebung im Körper bei verschiedenen psychischen Zuständen. I. Untersuchungen mit einem inneren (Darm-) Plethysmographen über Änderungen des Blutgehaltes der Bauchorgane. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. S. 293. 1907.

— Der Einfluß psychischer Vorgänge auf den Körper, insbesondere auf die Blutverteilung. Berlin 1910.

— Plethysmographische Untersuchungen bei körperlicher Arbeit. Münch. med. Wochenschr. S. 1891. 1910.

Wickwire, Ethel, W.: Reciprocal reactions in the cardio-vascular system. Americ. Journ. of physiol. Vol. 54, p. 355. 1920.

Wiggers, C. J.: The influence of venous return and arterial resistance on the pressures within the right and left ventricles. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Vol. 18, p. 144. 1921 (Ref. Ber. f. ges. Physiol. Bd. 12, S. 97. 1922.)

Winterstein, H.: Die Regulierung der Atmung durch das Blut. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 24, S. 811. 1910. und Pflügers Arch f. d. ges. Physiol. Bd. 138, S. 167. 1911.

— Neue Untersuchungen über die physikalisch-chemische Regulierung der Atmung. Biochem. Zeitschr. Bd. 70, S. 45. 1915.

— Die Reaktionstheorie der Atemregulation. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 187, S. 293. 1921.

Einleitung.

Wenn der Blutkreislauf die Aufgaben, welche vom Organismus an ihn gestellt werden, erfüllen soll, so genügt es nicht, wenn das Gewebe eine durch zufällige Faktoren bestimmte Blutmenge zugeführt erhält. Es muß vielmehr in der Organisation des Kreislaufapparates die Sicherung vorgesehen sein, daß die Durchblutung quantitativ ausreichend bemessen ist, es muß in jedem Fall die Blutzufuhr dem Blutbedarf entsprechen.

Die Erfüllung dieses Postulates ist dadurch kompliziert, daß die einzelnen Gebiete der Peripherie bzw. die einzelnen Organe in ihrem Blutbedarf starken Schwankungen unterworfen sind. In der Hauptsache hängen diese vom wechselnden Funktionszustand des Organparenchyms ab.

Zur Sicherung genügender Blutversorgung auch in der Phase intensivster Tätigkeit bestehen zwei organisatorische Möglichkeiten: Entweder ist die Blutversorgung unter allen Bedingungen entsprechend dem „Spitzenbedarf“ dosiert, unbekümmert, ob in Phasen herabgesetzter Organtätigkeit das Blut als Träger der Blutgase und Nahrungsstoffe ausgenützt wird. Diese Lösung würde in der Organisation des Kreislaufapparates keine besonderen regulatorischen Vorrichtungen fordern; sie hätte aber notwendigerweise zur Folge, daß zur Zeit der Geweberuhe mit entsprechend geringem Blutbedarf ein Überschuß von Blut das Kapillargebiet des betreffenden Organes durchfließt. Dieser Überschuß muß natürlich ohne Rücksicht auf nur teilweise Ausnützung des Blutes vom Herzen aus der niedrigen Drucklage des Venensystems auf die Höhe des arteriellen Blutdruckes gehoben werden. Für das Herz bedingt dies eine unnötige Belastung. Deshalb wäre ein solches Dosierungsprinzip außerordentlich unökonomisch, in bezug auf den Energiehaushalt des Organismus geradezu verschwenderisch.

Eine andere Möglichkeit, den Geweben unter allen Funktionsbedingungen die ausreichende Blutmenge zu geben, besteht darin, daß die Leistungen des Kreislaufapparates selbst, wie die der zu versorgenden Organe variabel sind. Derart könnte sich die Dosierung des Blutstromes überall und jederzeit an den Bedarf der Gewebe anschmiegen. Auf diese Weise ist das Herz vor unnötiger Förderleistung geschützt. Der Kreislaufapparat arbeitet sparsam. Es ist kein Zweifel, daß diese zweite Möglichkeit in der Organisation des Blutkreislaufes ihre Realisierung gefunden hat. Wie das Auge durch eine besondere Vorrichtung, den Akkommodationsapparat, über die Leistungen eines starren optischen Systemes erhaben ist, indem es den wechselnden optischen Ansprüchen zu

folgen vermag, so überragt der Zirkulationsapparat die Funktion eines starren Leitungssystemes durch seine Anpassungsfähigkeit an veränderte Bedürfnisse. Unsere Aufgabe ist es nun, die akkommodativen Leistungen des Zirkulationsapparates in ihrem Zustandekommen eingehender zu studieren.

Es braucht kaum gesagt zu werden, daß wir an diese Aufgabe nur herantreten können, wenn uns die physikalischen und physiologischen Faktoren, welche das Strömen des Blutes beherrschen, im einzelnen bekannt sind. Wir müssen über genau präzisierte Vorstellungen betreffend die Mechanik des Kreislaufes verfügen. Dies ist um so mehr vonnöten, weil die Verhältnisse, in welche wir Einblick wünschen, nichts weniger als einfache sind. Dies ist auch der Grund, daß am Schlusse noch manche Frage unbeantwortet bleibt. Die Forschung ist in bezug auf das zur Diskussion stehende Thema von einer erschöpfenden Klärung noch weit entfernt. Trotzdem erweist es sich als nützlich, wenn wir versuchen, einen Überblick über die Verhältnisse, soweit sie heute bekannt sind, zu gewinnen. Sehen wir doch mit jedem Jahr das Tatsachenmaterial anwachsen, ohne daß die entsprechenden Anstrengungen gemacht werden, dasselbe mit dem physiologischen Ziel der Kreislaufregulierung in den richtigen organischen Zusammenhang zu bringen. In dieser Richtung suchen wir dann auch unsere Hauptaufgabe, nicht in der Aufzählung einer großen Summe von empirischen Befunden. Wir lassen uns dabei von der Auffassung leiten, daß an dieser Stelle das Interesse weniger einzelnen Resultaten der Regulationsvorgänge als dem Mechanismus, welcher sie zustande bringt, gilt. Dadurch werden in sehr viel weiterem Umfang auch pathologische Zustände beleuchtet.

I. Größen und Gesetze der Hydrodynamik.

Beim Studium des Ablaufes der Blutströmung spielt, speziell im Zusammenhang mit unserem Thema, das quantitative Moment eine entscheidende Rolle. Worte genügen nicht immer, diese mit der wünschbaren Übersichtlichkeit zu kennzeichnen. Wir werden dort das Mittel der mathematischen Formel heranziehen müssen, wobei wir uns aber auf das Allernotwendigste beschränken.

Druck und Druckgefälle.

Wenn ein mit Flüssigkeit gefülltes Rohr in toto unter Druck gesetzt wird, so bleibt die Flüssigkeit vollständig in Ruhe, weil an jeder Stelle dem von der einen Seite auf die Flüssigkeit wirkenden Druck ein Gegendruck entspricht. Die Verhältnisse ändern sich, sowie der Druck an einem Ende des Rohres größer ist als am andern, also eine Druckdifferenz besteht. In diesem Falle verschiebt das Übergewicht des größeren Druckes die Flüssigkeit nach der Seite des niederen. Als Folge der Flüssigkeitsverschiebung tritt Reibung auf. Diese wirkt als Gegenkraft zu dem die Bewegung erzeugenden Überdruck. Das hydrodynamische System findet sein Gleichgewicht, wenn die durch Reibung entstehende Gegenkraft gleich der Differenz zwischen größerem und kleinerem Druck geworden ist. Bei welcher Geschwindigkeit dieses neue, dynamische Gleichgewicht erreicht wird, hängt unter sonst gegebenen Bedingungen von der Strecke ab, auf welche sich die Gesamtdruckdifferenz

verteilt. Dementsprechend müssen wir diese letztere zur Entfernung der Punkte, für welche die Druckdifferenz festgestellt ist, in Beziehung setzen. Messen wir die Strecke in Zentimeter und dividieren wir die Druckdifferenz durch die Maßzahl der Entfernung, so kommen wir zum sog. Druckgefälle. Dieses ist also gekennzeichnet als Druckdifferenz pro cm Wegstrecke. Natürlich kann das Druckgefälle im Verlaufe eines Rohres sehr verschieden sein; es hängt dies von den Querschnittsverhältnissen ab. Wenn das Rohr auf seiner ganzen Länge den gleichen Querschnitt hat, so ist auch die Verteilung der Gesamtdruckdifferenz auf die einzelnen Zentimeter der Strombahn eine gleichmäßige. Wir haben an allen Stellen dasselbe Druckgefälle. Der Druck fällt linear ab. Wenn dagegen das Rohr Erweiterungen und Verengerungen aufweist oder wenn sich das Strombett durch Abzweigungen verändert, so verteilt sich das Gefälle auf verschiedene Abschnitte verschieden. Das Druckgefälle (Druckdifferenz pro cm) kann im Verlauf der Strombahn zu- oder abnehmen. Der absolute Druck aber nimmt unter allen Umständen ab.

Die Strömungsgeschwindigkeit.

Wir betrachten ein Flüssigkeitsteilchen des Systemes, in welchem sich ein dynamisches Gleichgewicht in der oben beschriebenen Weise eingestellt hat, wo also kontinuierliche Strömung besteht. Dabei sehen wir es entlang der Stromachse seinen Ort verändern. Die Entfernung zwischen den Punkten, welche seiner Lage im zeitlichen Abstand von einer Sekunde entsprechen, gibt die Geschwindigkeit des Teilchens an. Wenn wir diese Beobachtung an verschiedenen Flüssigkeitsteilchen desselben Systemes machen, so werden wir sehr verschiedene Geschwindigkeiten konstatieren. Die größten Werte erhalten wir in der Achse des Rohres. Die Geschwindigkeit nimmt nach dem Rande hin ab; unmittelbar in Berührung mit der Wand gilt die Flüssigkeit als ruhend, durch Adhäsion festgehalten. In Anbetracht dieser Verhältnisse können wir strenggenommen überhaupt nicht von einer Geschwindigkeit reden. Dennoch rechnen wir mit einer einheitlichen Größe, indem wir alle verschiedenen gleichzeitig nebeneinander bestehenden Geschwindigkeiten durch diejenige ersetzt denken, welche bei gedachter gleichmäßiger Verteilung auf den ganzen Rohrquerschnitt in der Zeiteinheit eine gleiche Flüssigkeitsmenge vorbeiziehen läßt. Man spricht dann von der mittleren Geschwindigkeit. Wir lernen sie kennen, wenn wir das Durchflußvolumen durch den Rohrquerschnitt dividieren.

Der Weg, den die einzelnen Flüssigkeitsteilchen zurücklegen, ist auch bei vollständig geradem Rohr nicht unter allen Umständen ein geradliniger. Dies ist er nur, wenn die Flüssigkeit im Sinne der sog. gleitenden Bewegung strömt. Mit zunehmendem Querschnitt treten in Nachbarschaft der Wandung leicht Wirbel auf, die um so tiefer nach der Rohrmitte hineingreifen, je größer die Strömungsgeschwindigkeit, je niedriger die Viskosität und je höher das spezifische Gewicht der Flüssigkeit ist. Wir sprechen in diesem Fall von turbulenter Strömung. Im Hinblick auf unser spezielles Thema ist diese Verschiedenheit in der Art der Fortbewegung der Flüssigkeit aus zwei Gründen wichtig. Einmal besteht eine Differenz in Hinsicht auf den Energieaufwand, welcher für die Dislokation eines bestimmten Flüssigkeitsquantums notwendig

ist. Es bedarf einer kleineren Arbeitsleistung, wenn die Flüssigkeitsteilchen auf geradem Wege ihrem Bestimmungsort zueilen, als wenn sie ihren Weg auf durch Wirbel erzwungener, gewundener Bahn suchen. Diese Tatsache ist natürlich für die Ökonomie des Kreislaufbetriebes wichtig. Sodann werden wir Veranlassung haben, bestimmte Strömungsgesetze anzurufen, um sich ergebende Fragen beantworten zu können. Diese Gesetze lauten anders, je nachdem gleitende oder turbulente Strömung vorliegt.

Mit dieser Argumentierung hatten wir seinerzeit unser Interesse der Frage zugewendet, welche Strömungsart in unserem Blutgefäßsystem statt hat. Nach den Resultaten rechnerischer und experimenteller Untersuchungen kann kein Zweifel bestehen, daß für die Verhältnisse des menschlichen Gefäßsystemes nur die gleitende Bewegung in Frage kommt. Für diese gilt das Hagen-Poiseuillesche Gesetz, auf welches wir dementsprechend an gegebenem Ort zurückgreifen werden.

Das Stromvolumen.

Als Folge der Flüssigkeitsbewegung passiert eine bestimmte Menge von Flüssigkeit den Rohrquerschnitt. Wenn wir diesen letzteren ans Ende des Rohres verlegt denken, so ist das Durchflußvolumen gleich dem Ausflußvolumen. Beziehen wir das Stromvolum auf die Durchflußzeit, so sprechen wir von Sekunden- bzw. Minutenvolum. Die Größe desselben kann, wie oben ausgeführt, als Maß der mittleren Strömungsgeschwindigkeit herangezogen werden, d. h. unter Berücksichtigung des Rohrquerschnittes.

Das auf die Zeit bezogene Stromvolumen ist derjenige Faktor, welcher in dem Mittelpunkt aller Betrachtungen über die Regulierung der Blutströmung steht. Ob der Bluthunger eines Gewebes abgesättigt wird oder nicht, hängt bei gegebener Blutqualität davon ab, wie groß die dem Gewebe pro Zeiteinheit zugeführte Blutmenge ist. Ob der Zufluß dabei in engen Gefäßen mit großen Geschwindigkeiten und entsprechendem großen Druckabfall oder durch relativ weite Gefäße in trägem Strom und mit kleinem Druckgefälle vonstatten geht, ist im Hinblick auf die Gewebeernährung irrelevant. Um so wichtiger erweisen sich diese genannten Strömungsbedingungen aber in Hinsicht auf den Energieverbrauch und das zur Anfüllung des Gefäßsystemes notwendige Totalblutvolumen des Organismus. Hierüber werden wir noch im speziellen zu sprechen haben.

Von dem dynamischen Begriff des Minutenvolumens ist der statische Begriff des Füllungsvolumens eines Leitungssystemes wohl zu unterscheiden. Das letztere ist durch den Voluminhalt des Rohres oder des Rohrsystemes gekennzeichnet. Es ist natürlich vollständig unabhängig davon, ob sich die Flüssigkeit darin in Ruhe befindet oder mit irgendwelcher Geschwindigkeit strömt. Für das Blutgefäßsystem (bei strenger Formulierung unter Einbeziehung des Herzinhaltes) entspricht das Füllungsvolum wie eben angedeutet der Gesamtblutmenge. Das Minutenvolum des ganzen Körpers ist hingegen diejenige Blutmenge, die in der genannten Zeitspanne in der ganzen Peripherie aus dem arteriellen ins venöse System übertritt. Die Gegenüberstellung von Strömungsvolum und Füllungsvolum ist im Zusammenhang mit unserem Thema besonders

deshalb geboten, weil zum Studium der Kreislaufregulierung sehr häufig plethysmographische Untersuchungen angewendet worden sind. Wir müssen uns klar sein, daß der Plethysmograph nur eine Änderung im Füllungszustand angibt.

Die Stromarbeit.

Unter der Erscheinung des Strömens erfolgt ein Übertritt von Flüssigkeit vom Ort höheren Druckes zum Ort niedrigeren Druckes. Dadurch geht ein Teil der ihr in der höheren Drucklage innewohnenden potentiellen Energie verloren. Die Energie wird durch Reibung verzehrt, d.h. die geordnete, gleichgerichtete translatorische Bewegung der einzelnen Flüssigkeitsteilchen wird in die ungeordnete Wärmebewegung übergeführt. Dadurch wird die Energie einer weiteren Ausnützung im Sinne des Kreislaufes (nicht aber des Organismus) entzogen. Die Größe des mit dem Transport eines bestimmten Blutvolumens verbundenen Energieverbrauches ist direkt proportional der Höhe des Druckgefälles. Der in einem gegebenen Abschnitt des Gefäßsystemes erfolgende Energieverlust stellt sich als Produkt aus Druckdifferenz und Stromvolumen dar.

Der Widerstand.

Das mit der Verschiebung eines bestimmten Flüssigkeitsvolumens verbundene Druckgefälle hängt von den Dimensionen und der Gestaltung der Strombahn ab, durch welche die Flüssigkeit ihren Weg zu nehmen gezwungen wird. Die genannten Faktoren sind maßgebend für den Widerstand des Systemes. Die Größe dieses Widerstandes läßt sich aus dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz ableiten. Dieses, in gekürzter Form reproduziert, kennzeichnet die Beziehungen zwischen den verschiedenen hydrodynamisch wirksamen Faktoren wie folgt: $V_m = Kp\,d^4$. Dabei sind in K alle diejenigen Größen zusammengefaßt, welche bei regulatorischen Widerstandsänderungen unveränderlich sind und uns deshalb hier nicht interessieren. Einbezogen ist unter anderem der Viskositätskoeffizient des Blutes, weil er in so kurzen Zeiten, innerhalb welchen die Akte der Strömungsregulierung sich abspielen, als konstant angenommen werden kann. Die Konstante K enthält ferner die Maßzahl für die Länge der vom Blut zu durchlaufenden Wegstrecke. Denn auch diese ist regulatorisch unveränderlich. V_m bedeutet Minutenvolumen, p ist das Druckgefälle, d der Durchmesser des durchströmten Gefäßstückes.

Wir haben oben die Beziehung zwischen minutlichem Durchflußvolumen, Druckgefälle und Widerstand kennen gelernt. In eine Formel gebracht, lautet sie: $V_m = \frac{p}{W}$, wobei V_m wieder das Minutenvolum repräsentiert und p das Druckgefälle. W bezeichnet den Widerstand. Aus der Vereinigung der beiden aufgeführten Formeln ergibt sich die für uns sehr wichtige physikalische Tatsache, daß der Widerstand einer Gefäßstrecke ceteris paribus umgekehrt proportional zur 4. Potenz des Durchmessers variiert. Es ist dies gleichbedeutend mit reziproker Proportionalität zum Quadrat des Querschnittes. Wir erkennen, wie dies von Romberg richtig eingeschätzt wurde, in welch außerordentlichem Maße der Widerstand des Gefäßsystemes oder eines Abschnittes desselben veränderlich ist.

Eine Erweiterung eines Gefäßabschnittes bis zum doppelten Durchmesser läßt z. B. den Widerstand dieser Strecke auf den 16. Teil herabsinken. Mit Rücksicht auf die konkreten Verhältnisse im Gefäßsystem ist zu beachten, daß Durchmesser und Umfang in proportionalem Verhältnis stehen. Infolgedessen erhält der in den Umfang des Gefäßrohres eingelagerte Gefäßmuskel einen sehr mächtigen, nach der 4. Potenz seiner Längenänderung bemessenen Einfluß auf die Widerstandsgestaltung. Bei der besonders stark ausgeprägten Fähigkeit des glatten Muskels zu Längenänderung liegen Widerstandsvariationen im Verhältnis von 1 : 100 durchaus im Bereiche physiologischer Möglichkeit.

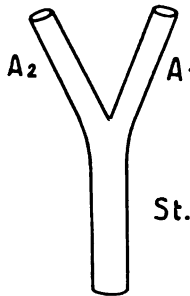


Abb. 1.

Komplizierter liegen die Verhältnisse in einem verzweigten Leitungssystem. Wir benützen zuerst das Beispiel eines einfachsten Falles um hierüber Orientierung zu erhalten.

Ein Stammrohr St teilt sich in zwei Äste A_1 und A_2. Das zuerst in einheitlicher Strombahn geführte Stromvolumen fließt nachher auf zwei getrennten Wegen ab. Die Teilwiderstände der einzelnen Abschnitte des Systemes treten dabei in zwei prinzipiell verschiedenen Kombinationsweisen in Erscheinung. Die Strömung in A_1 und A_2 steht im Verhältnis der Parallelschaltung. Es ist einleuchtend, daß der Widerstand dieser beiden parallel geführten Rohrabschnitte aus den Widerständen der beiden einzelnen Rohre resultiert, aber nicht im Sinne einer Addition. Je mehr Einzelrohre zusammen gelegt werden nach Art der Parallelschaltung, um so kleiner wird der Widerstand des Gesamtsystemes. Die gesetzmäßige Beziehung findet ihren Ausdruck in der Formel $\frac{1}{W} = \frac{1}{W_1} + \frac{1}{W_2} + \frac{1}{W_3}$ usw. In Worte gekleidet heißt dies, daß der Gesamtwiderstand in seinem reziproken Wert gleich ist der Summe der reziproken Werte der Einzelwiderstände. — Die andere Kombinationsweise der Widerstände bezieht sich auf das Verhältnis von Stamm zu Ästen. Hier ist es dasselbe Blut, welches zuerst durch den einen, nachher durch den anderen Abschnitt fließt. Die beiden Abschnitte sind also hintereinander geschaltet; es besteht Serienschaltung. Hier gilt das einfache Gesetz, daß sich die Widerstände der einzeln hintereinander geschalteten Abschnitte addieren.

Es sei schon hier hervorgehoben, daß die Widerstandssumme der hintereinander geschalteten Abschnitte des Gefäßsystemes maßgebend ist für die Größe des in toto aufzuwendenden Druckes. Die Widerstandsverhältnisse zwischen den Stromgebieten, die unter sich im Verhältnis der Parallelschaltung stehen, entscheiden hingegen über die Art und Weise der Verteilung des in das Leitungs- und Verteilungssystem in toto eingetriebenen Flüssigkeitsvolumens. Es geschieht dies nach der Regel, daß bei Verzweigungen die Stromvolumina im umgekehrten Verhältnis zu den Widerständen der Zweigbahnen sich aufteilen. In bezug auf die Faktoren, welche auf die Größe des Widerstandes einen Einfluß haben, sind noch einige Punkte kurz zu diskutieren.

Es betrifft dies einmal die Frage nach dem Einfluß, der von den Verzweigungsstellen ausgeht. Dieser ist sicher sehr gering. Wenn auch durch die Stromablenkung an den Verzweigungsstellen und durch das Auftreffen auf die den Strom trennende Kante besondere

Verhältnisse geschaffen sind, so kommt es, wie das Experiment beweist, doch nicht zu Wirbelbildung. Die von Roux erkannte spezielle Gestaltung der Verzweigungsstelle ist im wesentlichen hierfür verantwortlich, dann auch die relativ hohe Reibung des Blutes und die geringe kinetische Energie, welche bei der herrschenden Strömungsgeschwindigkeit dem Blutstrom innewohnt. — Eine weitere Frage betrifft den Einfluß des Wandungsmateriales. Man denkt dabei in erster Linie an die dem Strome zugekehrte Innenfläche, welche im lebenden Gefäßsystem durch die Intima gebildet wird. Es mutet auf den ersten Blick etwas merkwürdig an, daß von dieser Seite eine Rückwirkung überhaupt nicht besteht. Das Wandungsmaterial ist gemäß zahlreichen Untersuchungsbefunden vollständig irrelevant, sofern die innere Oberfläche überhaupt nur glatt ist. Die letztere Einschränkung ist natürlich von Bedeutung für pathologische Verhältnisse. Die Erklärung für den fehlenden Einfluß der Wandung ist dadurch gegeben, daß ihr eine Flüssigkeitsschicht fest anhaftet, so daß die Flüssigkeit in Wirklichkeit in einer aus ihren äußersten Schichten gebildeten Hülle fließt.

Ein Einfluß auf den Ablauf der Strömung von seiten der Gefäßwandung macht sich hingegen geltend, wenn der Zufluß ins Rohrsystem diskontinuierlich erfolgt. Unter diesen Bedingungen wird die Rohrwandung auf ihre Elastizität beansprucht. Obgleich diese Bedingungen gerade im Gefäßsystem bestehen, verlangt dieser Faktor im Zusammenhang mit unseren Fragen nur insofern Interesse, als die Elastizität bei der Überführung der unterbrochenen Flüssigkeitszufuhr in die kontinuierliche Strömung eine entscheidende Rolle spielt. Die Bedeutung des Zustandekommens derselben liegt darin, daß sie die Bedingungen herstellt, unter welchen die angerufenen Gesetze der Hydrodynamik Geltung haben.

Die Wirkungen statischer Kräfte in einem Leitungssystem.

Wenn ein Leitungssystem nicht horizontal gelagert ist, so machen sich statische Kräfte wirksam, welche je nach den speziellen Bedingungen auf die Strömung Einfluß gewinnen können oder nicht. Infolge der Schwerkraft treten bei Niveaudifferenzen Druckkräfte in Erscheinung. Sie wachsen linear mit der Höhendifferenz an, sie sind ferner proportional dem spezifischen Gewicht der Flüssigkeit, so daß sie sich als Produkt beider Faktoren darstellen.

Bei einem starren, in sich geschlossenen Strömungssystem ist der Ablauf der Strömung der Wirkung der Schwerkraft vollständig entzogen. Denn die statischen Kräfte halten sich an allen Stellen des Systemes das Gleichgewicht. Welches auch der Weg sei, den ein Flüssigkeitsteilchen nimmt, immer kommt es wieder auf das Niveau, von wo aus es seinen Weg genommen hat, zurück, so daß die aus der Schwerkraft resultierende Beschleunigung bei abfallender Bahnrichtung aufgehoben wird durch die Verzögerung beim Wiederaufstieg zum Ausgangspunkt. Und dennoch hat die Hämodynamik im allgemeinen, die Dynamik der Kreislaufregulierung im speziellen, mit den hämostatischen Kräften zu rechnen.

Die Art und Weise, wie die hämostatischen Kräfte den Ablauf der Strömung beeinflussen können, läßt sich an einem Beispiel erkennen. In einem verzweigten in sich geschlossenen Leitungssystem mit elastischen Wandungen und einer Aufzweigung nach Art des Blutgefäßsystems wird der zur Zirkulation angetriebene Flüssigkeitsstrom in die beiden Stromkreise des Ober- und des Unterkörpers aufgeteilt. Die Stromvolumina, welche nach den beiden Richtungen auseinander gehen, sind, wie dies oben näher ausgeführt worden ist, abhängig vom Verhältnis der Widerstände der beiden Stromkreise. Die Widerstände stehen ihrerseits, wie uns bekannt, unter dem Einfluß der Querschnitte. Unter solchen Umständen ist die Lagerung des Systemes sehr wesentlich. Die Art der Aufteilung des

Stromvolumens nach den beiden Zweigsystemen ist verschieden, je nachdem das System horizontal oder vertikal ist. In letzterem Falle bewirkt der statische Druck eine nach unten zunehmende Belastung der nachgiebigen Wandungen. Dadurch kommt es zu einer Ausweitung, welche von einer Widerstandsherabsetzung gefolgt ist. Im oberen Stromkreis greift hingegen eine Entlastung der Gefäßwandungen von dem dynamisch erzeugten Druck Platz. Die Folge ist eine Verengerung. Der Effekt dieser doppelten Widerstandsänderung ist eine Umsteuerung des Blutstromes zugunsten des tiefer gelagerten Abschnittes. Das Ausmaß dieser Änderung hängt einerseits von der Dehnbarkeit der Wandung, andererseits von der Druckhöhe ab. Für das menschliche Blutgefäßsystem überschreiten beide Faktoren weit die Grenzen, welche eine Vernachlässigung des statischen Druckes gestatten würden.

Das angeführte Beispiel läßt uns schon jetzt erkennen, daß der statische Druck sehr einschneidend in den Mechanismus der Strömungsregulierung eingreift.

II. Die Faktoren des Blutkreislaufes und ihre physiologischen Wechselbeziehungen.

Nachdem wir im vorstehenden die allgemeinen Gesetze, welche für das Strömen von Flüssigkeit in Röhren und einem aus Röhren gebildeten Leitungssystem gültig sind, näher präzisiert und die Faktoren, welche dabei eine wesentliche Rolle spielen, gekennzeichnet haben, verfolgen wir nun die Aufgabe, die Gesetze auf die konkreten Verhältnisse des natürlichen Kreislaufes zu interpretieren. Wir beschränken uns dabei in der Hauptsache auf diejenigen Erscheinungen, welche eine Beziehung zur Kreislaufregulierung haben. Mit Rücksicht auf das Ziel dieser Ausführungen, die hämodynamischen Grundlagen für die Regulierungsvorgänge darzustellen, richten wir ein besonderes Augenmerk auf die funktionellen Zusammenhänge und die Organisationsfragen des Kreislaufproblems. Ich glaube, daß eine solche von der reinen Beschreibung abgehende Behandlungsweise auch abgesehen vom Thema Kreislaufregulierung nutzbringend ist; kommt es doch gerade bei der Deutung pathologischer Zustände oft eher auf die richtige Erkenntnis der Zusammenhänge als auf die Kenntnis der speziellen Erscheinungsformen an.

Der ganze dem Körperkreislauf dienende Apparat gliedert sich in drei Abschnitte mit grundsätzlich verschiedenen Funktionen. Es sind dies: Herz als Antriebsorgan, Arterien und Venen als Leitungs- und Verteilungsbahnen und schließlich das Kapillarsystem für die Bewerkstelligung der Austauschvorgänge zwischen Blut und Gewebe. Es entspräche der allgemeinen Übung, wenn wir bei der Besprechung der Richtung des Blutstromes bzw. dem Druckgefälle folgend die eben angegebene Reihenfolge einhalten würden. Wir haben guten Grund, von ihr abzugehen; denn sie richtet sich nach physikalischen Gesichtspunkten. Eine physiologische Betrachtungsweise stellt dasjenige Geschehen an die Spitze der Betrachtung, nach welchem der physiologische Vorgang orientiert ist, von welchem also die anderen Funktionen im physiologischen Sinne abhängig sind. Nur so werden wir die richtige Einstellung zum Problem der Kreislaufregulierung finden.

Der Zweck, zu dessen Erfüllung der Kreislauf letzten Endes unterhalten wird, ist die Ventilation und die Ernährung der Gewebe. Wir wollen diese beiden Geschehnisse als nutritive Funktionen zusammenfassen. Sie spielen sich natürlich im Kapillargebiet ab. Diese Tatsache macht somit den Kapillarkreislauf zum Ausgangspunkt einer rationellen Besprechung der Hämodynamik. Arterien und Venen sind Hilfsorgane, welche den Kapillarkreislauf speisen bzw. das in ihm verbrauchte Blut wieder fortführen. Das Herz ist auch Hilfsorgan, indem es die mechanischen Bedingungen erfüllt, welche die Blutzufuhr zum Kapillarsystem, den Durchtritt durch dasselbe und schließlich die Rückführung des Blutes physikalisch vonstatten gehen lassen. Die Entscheidung, ob der ganze Kreislaufapparat seine Funktion wirklich erfüllt oder nicht, fällt im Kapillargebiet. Die speziellen Strömungsbedingungen haben sich also hiernach zu richten. Es trifft zu, daß für den Augenblick die Blutmenge, welche dem Kapillarsystem zugeführt wird, von der Leistung des Herzens abhängt. Ebenso sicher ist es aber auch, daß das Herz unter physiologischen Bedingungen regulatorisch gezwungen wird seine Leistungen so einzustellen, daß der Kapillarkreislauf dem Bedarf der Gewebe quantitativ entspricht.

Diese Korrelation herzustellen im Sinne einer Unterordnung von Herz, Arterien- und Venensystem unter die Funktion des Kapillarsystemes ist gerade die Aufgabe der Kreislaufregulierung, ist unser Thema: Kreislaufregulierung.

Das Kapillarsystem.

Die speziellen Bedingungen, unter welchen der Kapillarkreislauf vonstatten geht, entsprechen seinem Zweck: Er schafft die Austauschgelegenheit zwischen Gewebe und Blut. Hierfür ist eine möglichst große Oberflächenentwicklung notwendig, die erreicht ist durch eine weitgehende Aufsplitterung des Blutstromes. Der Größe der Kontaktfläche zwischen Blut und Gewebe geht die Geschwindigkeit des Austausches parallel.

Ein weiteres Erfordernis ist möglichst zarte Trennungsmembranen zwischen Blut und Gewebe, damit die im Austausch verkehrenden Stoffe nur kürzeste Wegstrecken zurückzulegen haben. Nach der wohl ziemlich allgemein vertretenen Ansicht vollzieht sich der Austausch ausschließlich im Sinne einer Diffusion. Diese Annahme ist aber durchaus hypothetisch. Tatsächlich treffen wir doch auch die abweichende Ansicht, daß die Kapillaren sich bei den Austauschvorgängen beteiligen. Höber wies z. B. auf diese Möglichkeit hin, und Romberg folgt ihm. Auch Hering rechnet mit Kapillarkräften, durch deren Annahme auch die Heidenhainsche Theorie der Lymphbildung angeklungen wird. Auf jeden Fall müssen wir uns der Tatsache bewußt sein, daß die Trennungsmembranen lebende Zellen sind. Je mehr wir in den intimen Mechanismus der Stoffwanderung im Organismus Einblick erhalten, um so mehr erkennen wir, wie weit die lebenden Zellen als Membranelement vom Verhalten einer indifferenten Membran abweichen. Sie können in die Stoffwanderung so eingreifen, daß die aus dem Konzentrationsgefälle resultierenden Kräfte sogar überwunden werden. Die Leistungen des Nierenepithels sind das bekannteste Beispiel dafür. Allerdings ist ein solches Eingreifen ohne energetischen Aufwand von seiten der Membranzellen ausgeschlossen. Diese aufzubringen, ist der

Zelle auf Grund der in ihr stattfindenden Oxydationsprozesse aber unschwer möglich. Unter dem Gesichtspunkt der Zellenergetik erscheint eine Verkoppelung des in jeder Zelle stattfindenden Verbrennungsprozesses mit den physiologischen Zellfunktionen fast naheliegender als eine gegenseitige Unabhängigkeit. Ein unbeeinflußtes Waltenlassen der Diffusion ist ein Geschehen, welches für Membranen aus totem Material eine energetische Notwendigkeit darstellt. Wo lebende Zellen mit ihrem chemischen und energetischen Getriebe sich einschieben, schaffen sie nicht eine Trennung, sondern sie bilden die Brücke. Gleichwohl können bei einem aktiven Austausch die physikalischen Kräfte nutzbar werden, indem sich der physikalische und der physiologische Transport gegenseitig unterstützen. Der Wert einer solchen Kombination gegenüber den einfachen Diffusionskräften liegt in einer besseren Ausnützung des Blutes und damit in einer Entlastung des Herzens im Sinne der Herabsetzung der von ihm zu fördernden Blutmenge. Die ganze Frage ist für die Regulierung von großem Interesse, weil ein Anspannen der von der Zelle geleisteten Austauschkräfte vielleicht einen Teil der regulatorischen Funktion des Kreislaufapparates darstellt.

Ein drittes Postulat, welches im Ablauf der Kapillarströmung seine Erfüllung fordert, ist zeitlicher Natur. Das Blut muß eine gewisse Dauer im Kontakt mit der Austauschfläche stehen. Von ihr hängt ebenfalls die Ausnützung der Nutzlast ab, welche das Blut ins Gewebe trägt. Bei einer mittleren Strömungsgeschwindigkeit von 0,5—0,8 mm und einer Kapillarlänge von 0,5—1 mm resultiert eine Verweildauer des Blutes im Kapillargebiet von rund 1 Sekunde. Die geringe Geschwindigkeit der Kapillarströmung weist darauf hin, daß im Bereich des Kapillargebietes das Blut eine sehr breite Strombahn zur Verfügung hat, mit anderen Worten, daß die Zahl der Abflußkanäle des Arteriensystemes enorm groß ist. Dies ist zusammen mit der außerordentlichen Kürze der Kapillarwegsstrecke für die Beurteilung der Widerstände des Kapillarsystemes wichtig. Sie können trotz der Feinheit der einzelnen Kapillare nicht groß sein.

Im Zusammenhang mit der für die Austauschprozesse nötigen Zartheit der Kapillarwandungen steht der Blutdruck in den Kapillaren. Es ist eine physiologische Notwendigkeit, daß dieser auf einem relativ sehr niedrigen Niveau gehalten wird, weil sonst der Flüssigkeitsübertritt aus den Kapillaren in die Gewebslücken im Sinne einer Filtration einen großen Umfang annehmen müßte. Dementsprechend fallen die Resultate der Kapillardruckbestimmungen aus. Sie entsprechen nach ihrer Größenordnung ungefähr dem zehnten Zeil des zentralen Blutdruckes.

Arterien und Venen.

Die Funktion dieses Abschnittes des Zirkulationsapparates besteht darin, daß in ihm das Blut Entfernungen überwindet. Die Arterien und Venen sind Leitungsbahnen. Mit der Fernleitung verbunden ist eine fortgesetzte Aufteilung der strömenden Blutsäule in feinste Stromfäden von der Zahl und Dimension der Kapillaren. Diese Dispergierung des Blutstromes — für die Venen die Wiedervereinigung der Stromfäden — ist als eine spezielle, mit der Fernleitung zwar verknüpfte, aber von ihr differente Leistung einzuschätzen. — Eine dritte Funktion erfüllt schließlich der zentrale Teil des arteriellen Systemes

dadurch, daß er durch die Elastizität seiner Wandungen die diskontinuierliche in die energetisch vorteilhaftere kontinuierliche Strömung übergehen läßt.

Wegen weitgehender Unterschiede in bezug auf die Strömungsbedingungen sollen die Erscheinungen der arteriellen und der venösen Blutströmung getrennt betrachtet werden.

Der Druck in den Arterien gleitet in stetigem Abfall vom hohen systolischen Herzdruck zum niedrigen Niveau des Kapillardruckes ab. Von Interesse ist nun die Frage, wie sich der Gesamtdruckabfall auf die ganze Länge der Strombahn verteilt, ob er überall gleichmäßig oder z. B. erst langsam, dann mit peripherwärts zunehmender Steilheit abfällt. Auf diese Frage gibt das Experiment nur in dem einen Punkt eindeutige Antwort, daß im Bereich der Aorta der Druckabfall ein sehr geringer ist. Die aus ihr abzweigenden Arterien erhalten das Blut deshalb alle fast mit dem gleichen Druck. In gewissem Sinne ist die Aorta funktionell ebensosehr als Zentralorgan zu bewerten, d. h. im Sinne eines Druckreservoirs wie als Leitungsgefäß. Ihrer Funktion als Zentralorgan entspricht auch die Feststellung von Thoma, daß die Aorta weiter als die Summe der aus ihr abgehenden Gefäße ist, während sie doch als Leitungsgefäß beurteilt, entsprechend der normalen Aufteilungsregel, enger sein sollte.

Über den weiteren Verlauf des Blutdruckabfalles nach der Peripherie hin konnte bis heute das Experiment keine sicheren Anhaltspunkte geben. Allerdings wurde öfters versucht, hierüber Orientierung zu schaffen. Die Schwierigkeit ist die, daß sich mit der Eröffnung eines Gefäßes zum Zwecke einer präzisen Blutdruckmessung die Strömungsverhältnisse prinzipiell ändern und zwar sowohl infolge mechanischer als auch innervatorischer Störungen. Wir können jedoch gewichtige theoretische Gründe beibringen, welche uns eine weiter unten gekennzeichnete Verteilung des Druckes und Druckgefälles als wahrscheinlich annehmen lassen. Ich verweise auf den Abschnitt: „Die Ökonomie im Blutkreislauf".

In bezug auf die Druckverhältnisse im Venensystem ist die Situation insofern eine besondere, als hier die für die Kapillaren geltende Forderung eines möglichst niedrigen Druckniveaus zur Auswirkung kommt. Infolgedessen bleibt für die Rückführung des Blutes zum Herzen nur noch ein sehr geringes Gesamtdruckgefälle. Über die relative Verteilung dieses Druckgefälles auf die zurückzulegende Wegstrecke gelten im großen und ganzen dieselben Gesichtspunkte, wie wir sie für die Verhältnisse der Arterien noch darlegen werden.

Der periphere venöse Kreislauf kann als beendet angesehen werden, wenn das Blut in die Vena cava einmündet. Infolge der Weite dieses Gefäßes ist in ihr das Druckgefälle minimal. Die Stammvenen figurieren zwar auch als Leitungsgefäße, nicht minder bedeutsam ist aber ihre Rolle als dem Vorhof vorgeschaltete Blutspeicher.

In unmittelbarem Zusammenhange mit dem Druckgefälle steht die Frage nach den Widerständen und deren Verteilung über die einzelnen Abschnitte der arteriellen und venösen Strombahn. Es besteht die ziemlich allgemeine Ansicht, daß der Hauptsitz der arteriellen Widerstände in den präkapillaren Gefäßen zu suchen sei. Die Versuche einer experimentellen Bestätigung ergeben aber durchaus widersprechende Resultate, so daß eine genauer formulierbare Gesetzmäßigkeit empirisch noch nicht begründet werden konnte.

Dagegen werden, wie wir noch sehen werden, theoretische Erwägungen eine wertvolle Aufklärung verschaffen.

Die Strömungsgeschwindigkeit und das Stromvolumen sind natürlich von Gefäß zu Gefäß verschieden, je nach ihrer Weite und der Zugehörigkeit zu dem einen oder anderen Zweigsystem. Die Geschwindigkeit liegt zwischen ca. 25 cm als Mittelwert aus der systolischen und diastolischen Strömungsgeschwindigkeit in der Aorta und den großen Stammgefäßen und 1 bis wenige Millimeter pro Sekunde in den präkapillaren Bahnen.

Eine allgemein gültige gesetzmäßige Beziehung zwischen der Weite eines Gefäßes und seinem Stromvolumen besteht nicht. Denn in den einzelnen Zweiggebieten herrscht ein sehr verschiedenes Druckgefälle. Je kürzer der Kreislauf, der sich zwischen Aorta und Vena cava einschaltet, um so höher der Druckabfall, der als Strömungsantrieb auf die einzelnen Zentimeterwegstrecken entfällt. Geschwindigkeit und Stromvolumen sind aber ceteris paribus dem Druckgefälle proportional. Es ist aus diesen physikalischen Gründen vorauszusehen, daß z. B. im Nierengefäßnetz außerordentlich hohe Strömungsgeschwindigkeiten herrschen. Im Gegensatz dazu muß das Stromvolumen der Extremitätengefäße relativ zu ihrer Weite als niedrig bewertet werden.

Diese Verhältnisse sind speziell von Interesse, wenn man bei Gefäßverzweigungen aus den Dimensionen der Äste Rückschlüsse ziehen will, wie das vom Stamm geführte Stromvolumen auf die hervorgehenden Äste verteilt wird. Es wäre ein Irrtum, in der Stärke der Äste ein Maß für die von ihnen abgeführte Blutmenge zu suchen. Der entscheidende Faktor ist das Verhältnis des Gesamtwiderstandes, der sich dem Blut auf den an der Verzweigungsstelle auseinandergehenden Wegen entgegenstellt, entsprechend dem oben erwähnten Verteilungsgesetz.

In den Venen können wegen des geringen Druckgefälles nur relativ geringe Strömungsgeschwindigkeiten auftreten. Deshalb müssen die Venenquerschnitte größer sein, da sie dasselbe Volumen führen wie die Arterien des betreffenden Versorgungsgebietes. Die Durchmesserdifferenz muß aber nicht so bedeutend sein, wie man in Anbetracht der sehr ausgesprochenen Verschiedenheit zwischen Arterien- und Venendruckgefälle erwarten möchte; denn der Widerstand ist ja eine Funktion des Quadrates des Querschnittes. Von Interesse für unser Thema ist eine Schätzung, daß nach dem Druckgefälle beurteilt, die venöse Strombahn ungefähr das 3—4fache vom Inhalt des Arteriensystems faßt.

Die durchschnittliche Geschwindigkeit der arteriellen und der venösen Strömung sind bestimmend für die Umlaufszeit des Blutes. Die Bedeutung derselben liegt in der physiologischen Beziehung zwischen dieser Größe und der Gesamtmasse des Blutes. Je kürzer die Umlaufszeit, desto häufiger kommt ein Blutkörperchen dazu, Nutzlast zu übertragen. Deshalb kann der Kreislauf mit einer um so kleineren Blutmenge auskommen, je höher die Zirkulationsgeschwindigkeit, je kürzer die Umlaufszeit ist. Wir erkennen darin eine für die Organisation des Blutkreislaufes wichtige Wechselbeziehung zwischen einem substantiellen und einem energetischen Faktor.

Der beim Durchfluß durch Arterien und Venen infolge Reibung zustandekommende Energieverbrauch stellt in seinem Gesamtbetrag die ganze Arbeitsleistung des (linken) Herzens dar, d.h. wenn wir von den kleinen Energiebeträgen absehen, welche im Herzen selbst und in den Kapillaren verloren

gehen. Sie muß für den erwachsenen Menschen auf gegen 20 000 mkg im Tag veranschlagt werden, als dem Produkt aus Minutenvolumen und zu überwindender Druckdifferenz. Wir haben besonderen Grund, diese Zahl anzuführen; denn es wird uns im Anschluß an das Thema Energieverbrauch die Frage nach der Energieökonomie im Blutkreislauf beschäftigen. Die Kenntnis jenes Arbeitswertes läßt uns die Bedeutung eines sparsamen Kreislaufbetriebes für den Energiehaushalt des Gesamtorganismus richtig einschätzen. Von besonderem Interesse ist die Größe der Stromarbeit, welche auf die Volumeinheit transportierten Blutes entfällt. Wir bezeichnen sie als Arbeitskoeffizient des zirkulatorischen Bluttransportes. Diesen Wert möglichst klein zu halten, ist das Ziel eines sparsam arbeitenden Kreislaufbetriebes. Seine Maßzahl steht in direkt proportionalem Verhältnis zum zentralen Blutdruck. Arbeitskoeffizient und Blutdruck gehen einander parallel; beim ersteren handelt es sich aber um eine Arbeit, beim letzteren um eine Kraft.

Das Ökonomieprinzip im Blutkreislauf.

Die Aufgabe des Blutkreislaufes besteht darin, den einzelnen Abschnitten der Peripherie Blut zuzuführen, und zwar in einer dem Bedarf angepaßten Dosierung. Wenn er dieser Aufgabe nachkommt, so ist der Zweck des Kreislaufapparates mit Hinsicht auf das Gewebe erfüllt. Gemäß den im vorigen Abschnitt gegebenen Ausführungen kann aber die Leistungsfähigkeit des Zirkulationsapparates noch von einem anderen Gesichtspunkt aus gewürdigt werden, nämlich in bezug auf die Ansprüche, die er seinerseits an den Organismus stellt, insbesondere an dessen Energiehaushalt. Es ist für den Bestand eines Organismus, für seine Leistungs- und Dauerfähigkeit und nicht zuletzt für die Konsequenzen pathologischer Zustände sehr wesentlich, ob die Erfüllung der Kreislauffunktionen mit Energieverschwendung einhergeht oder ob die Organisation des Kreislaufes so getroffen ist, daß das von der Peripherie geforderte Stromvolumen mit der kleinstmöglichen energetischen Belastung vonstatten geht.

Dieser Seite des Kreislaufproblems wurde bis heute wenig Aufmerksamkeit zugewandt. Dem entgegen vertreten wir die Auffassung, daß überhaupt erst durch die Fragestellung nach der energetischen Wechselbeziehung zwischen Funktion und Bau des Gefäßsystemes ein richtiges Verständnis der Kreislaufvorgänge zu erreichen ist. Dies gilt speziell auch für die Kreislaufregulierung. Deshalb ist es wichtig, daß wir uns mit dieser Frage auseinander setzen. Allerdings bedingt ein Ausgreifen auf quantitative energetische Betrachtungen ein Eingehen auf ein Gebiet, gegen welches in medizinischen Kreisen oft Abneigung besteht. Wir müssen uns aber wohl bewußt sein, daß das Problem der Kreislaufregulierung im Prinzip eben eine Frage der Quantität ist, und zwar in einem erheblich komplizierten physikalischen Geschehen. Wollen wir hier ein Verständnis suchen, so können wir nicht auf Betrachtungen verzichten, welche den Kern der Sache treffen. Im übrigen werden wir sehen, daß sich die Mühe reichlich lohnt.

Bei der Bezugnahme der Leistungen des Gefäßsystemes auf den Energieaufwand gehen wir von dem Gesetze aus, daß der Druckabfall strömender

Flüssigkeit proportional dem zu überwindenden Widerstand ist, ferner proportional dem Flüssigkeitsvolumen, welches durch das System hindurchgepreßt wird.

Zweitens ist die Beziehung zwischen Widerstand und Gefäßquerschnitt von Wichtigkeit. Wie oben ausgeführt, stehen beide im reziproken Verhältnis, derart, daß unter sonst gleichen Bedingungen der Widerstand mit dem Quadrat des Querschnittes variiert. Aus diesen zwei Fundamentalgesetzen folgt, daß der Druckverlust und damit der Energieaufwand für die Verschiebung einer bestimmten Blutmenge desto kleiner ist, je weiter der zur Verfügung stehende Querschnitt ist. Wenn zwei im übrigen gleichangelegte Gefäßsysteme sich dadurch unterscheiden, daß bei dem einen die Querschnitte sämtlicher Teilabschnitte doppelt so groß sind wie beim andern, so fordert das erste System bei gleicher Strömungsleistung nur den vierten Teil der Energie des letzteren. Daraus resultiert, daß für den Energiehaushalt des Organismus möglichst weite Gefäße die günstigsten sind. Dem Interesse an möglichst großen Querschnitten der Gefäße wirkt nun aber ein anderer Faktor entgegen. Um denselben in seiner Bedeutung kennen zu lernen, übertragen wir unsere Betrachtungen zuerst auf ein geeignet gewähltes Beispiel. Es soll sich bei diesem um eine nur unter besonderem Aufwand zu beschaffende Flüssigkeit als strömenden Inhalt handeln. Im übrigen seien analoge Bedingungen angenommen, wie sie für das Blut gelten. Wir denken also an ein System, in welchem die Flüssigkeit im Sinne eines in sich geschlossenen Kreislaufes zirkuliert, von welchem ferner eine bestimmte minutliche Volumleistung gefordert ist. Die Tendenz, die Leitungsröhren mit Rücksicht auf Energiesparung möglichst weit zu machen, wird hier durchkreuzt durch das Interesse, die Totalmenge der Flüssigkeit möglichst zu beschränken. Je weiter die Gefäße sind, um so größer ist die notwendige Flüssigkeitsmenge, um das System anzufüllen. Der mit der Beschaffung des Systeminhaltes verbundene Aufwand setzt also Grenzen. Unter dem Gesichtspunkt der Materialsparung erscheint deshalb ein Versorgungssystem mit möglichst engen Leitungsbahnen zweckmäßiger. Die Berücksichtigung dieser Tatsache läuft im Grunde darauf hinaus, die einzelnen Flüssigkeitsteilchen möglichst rasch ihren Kreislauf vollenden zu lassen, was durch enge Gefäße bei hoher Strömungsgeschwindigkeit erreicht wird. Auf die Verhältnisse des Blutkreislaufes interpretiert wird unter solchen Verhältnissen ein und dasselbe Blutkörperchen in der Zeiteinheit funktionell um so besser ausgenützt, je kürzer seine Umlaufszeit ist. Die Ansprüche an den Energiehaushalt des Organismus von seiten des Kreislaufes sind dabei aber sehr große.

Es bleibt uns nur noch zu prüfen, ob die eben ausgeführten Überlegungen auf den natürlichen Kreislaufbetrieb wirklich Anwendung finden können. Ein wesentlicher Punkt ist dabei die Voraussetzung einer Sparnotwendigkeit in bezug auf die Gesamtblutmenge des Organismus. Bei dieser Frage erinnern wir uns der bekannten Struktur der Knochenspongiosa. Als ein sehr deutlich sprechendes Beispiel zeigt sie uns, daß im Organismus nicht nur in energetischer, sondern auch in substantieller Hinsicht größte Ökonomie befolgt wird. In bezug auf das Blut erkennen wir ein um so dringlicheres Interesse an Massenbeschränkung, als die begrenzte Lebensdauer seiner Elemente eine stete Neubildung nötig macht, welche den Stoffhaushalt des Organismus belastet. Ohne

diese an anderer Stelle ausführlich behandelte Frage weiter zu verfolgen, ziehen wir den Schluß, daß auch im Leitungssystem des natürlichen Kreislaufes das Bestreben besteht, mit kleinstem Systeminhalt auszukommen. Die stoffliche Ökonomie wirkt der nach Querschnittentfaltung strebenden energetischen Ökonomie entgegen. Daraus ergibt sich ein bestimmter Systemtypus, dessen funktionelle Auswirkung das energetische Minimum darstellt, welches bei der verfügbaren Gesamtblutmenge des Körpers die jeweiligen zirkulatorischen Ansprüche erfüllt. Das Wesentliche für unser Interesse ist die Tatsache, daß in bezug auf die Querschnitte das Verhältnis vom Stamm zu seinen Ästen und von diesen wiederum zu ihren Zweigen, fixiert ist. Die Bedeutung liegt darin, daß wir die Widerstandsverteilung und die Verteilung des Druckgefälles entlang der Strombahn als Faktor der Energieökonomie erkennen. Es sei hinzugefügt, daß für das Blutgefäßsystem dieser Typus, der dem energetischen Minimum entspricht, durch empirische Kontrollen im Prinzip erwiesen ist (W. R. Heß, H. Rohner, E. Blum, A. Fleisch).

Inwiefern die hier besprochenen Verhältnisse in die Kreislaufregulierung hineinspielen, werden wir hören. Nur darauf wollen wir schon jetzt hinweisen, daß die Aufrechterhaltung optimaler Strömungsbedingungen im Wechsel der Strömungsleistungen an die Organisation des Regulierungsapparates höchste Anforderungen stellt. Nur eine ins Feinste gehende Koordination in der Betätigung des Gefäßmuskelapparates ist imstande ihnen gerecht zu werden.

Die funktionelle Bedeutung der Arterienmuskulatur.

Durch die Bezugnahme auf die Leistungen des Gefäßmuskelapparates werden wir auf ein Thema geführt, welches schon oft den Anlaß zu Diskussionen gegeben hat. Es betrifft dies die Annahme eines aktiven Strömungsantriebes durch die Arterienmuskulatur. Ob dieselbe einen energetischen Beitrag zur Unterhaltung der Strömung liefert oder nicht, ist eine sehr alte Streitfrage. Trotzdem stand sie noch in neuester Zeit lebhaft zur Diskussion, ohne daß eine allseitig anerkannte Einigung zustande gekommen ist. Es erscheint aber außer Zweifel, daß bei genauer Prüfung aller Argumente die Entscheidung doch schon definitiv gefallen ist. Unter allen Umständen müssen wir uns hier mit dieser Frage auseinander setzen; denn abgesehen von der prinzipiellen Bedeutung der eventuellen Existenz eines peripheren Arbeitsmechanismus, welcher die Herzleistung ergänzt, bietet sie für uns ein besonderes Interesse, weil sie natürlich auch berufen wäre, in die Regulierung des peripheren Kreislaufes einzugreifen.

Von den Autoren, welche in den Blutgefäßen nicht nur Leitungsgefäße sondern gleichzeitig auch Antriebsorgane erblicken, wurden und werden sehr verschiedenwertige Gründe als Beweise angeführt. Schon die Existenz von Muskelgewebe in den Gefäßwandungen wird gelegentlich als Ausdruck eines Arbeitsbetriebes der Arterien interpretiert. Manche ließen sich zur Annahme eines solchen dadurch überzeugen, daß man spontane rhythmische Gefäßkontraktionen in vivo und auch in vitro bei in Ringerlösung gehaltenen Gefäßen beobachten kann. Oder aber es wurden die bekannten, wellenförmigen Blutdruckschwankungen in Beziehung zur aktiven Fördertätigkeit der Arterien gebracht (Marès). Ferner erkennt man in einer Diskrepanz zwischen den

pulsatorischen Schwankungen des Blutdruckes und des Stromvolumens („Systolische Schwellung Hürthles") oder in Besonderheiten der Pulsform bei körperlicher Anstrengung (Hasebroek) einen Nachweis für einen Eigenbetrieb der Gefäße. Eine wichtige Rolle spielt weiterhin die Tatsache, daß man durch rhythmische Durchströmung eines lebenden Gefäßsystemes höhere Durchflußvolumina erzeugen kann als bei einem kontinuierlichen Druck, welcher dem Durchschnittswert der Oszillationen entspricht (Hammel, Hühne). Der Umstand, daß nach dem Tode, auch im abgedrosselten oder abgetrennten Gefäßgebiet, das Blut aus den Arterien weicht, wurde schon in Zusammenhang mit der aktiven Fördertätigkeit im normalen Kreislaufbetrieb gebracht (G. Magnus). Schließlich gibt es Autoren, welche auf eine mechanische Erklärung überhaupt verzichten und einfach den Kapillaren oder den Geweben irgendwelche Kräfte zusprechen, welche das arterielle Blut anziehen und das venöse abstoßen (Bier).

Als grundsätzlich muß in erster Linie betont werden, daß es sich nicht darum handelt, ob die Arterienmuskulatur spontan oder reflektorisch sich überhaupt kontrahieren kann, sondern um die Frage, ob sie zu einer Arbeitsleistung befähigt ist, welche zum mindesten derselben Größenordnung wie diejenige des Herzens ist. Ohne dieses Quantitätspostulat verliert das Thema jedes praktische Interesse; denn Voraussetzung eines solchen ist doch ein zirkulatorisch ins Gewicht fallender Nutzeffekt. Es ist dies ein Punkt, der nur zu oft außer acht gelassen wird, z. B. auch in der eben erschienenen Arbeit von Georg Magnus!

Es handelt sich hier um das mechanische Problem des Flüssigkeitsantriebes durch einen Muskelschlauch. Die von Engelmann stammende Analyse des Mechanismus der Darmperistaltik läßt sich nicht auf die Blutgefäße übertragen. Die absoluten Dimensionen, die zu erzielenden Strömungsgeschwindigkeiten und die Konsistenz des angetriebenen Mediums sind zu verschieden. Wir müssen deshalb auf eine die speziellen Verhältnisse berücksichtigende Darstellung zurückgreifen, um in der Frage der Funktion der Gefäßmuskulatur auf dem Boden exakter Vorstellung zu bleiben.

In der Mechanik des Flüssigkeitsantriebes spielt die Tatsache eine wesentliche Rolle, daß sich der Druck nach allen Richtungen ausbreitet. Wenn deshalb von seiten der Arterienmuskulatur infolge einer aktiven Kontraktion eine Kraft ausgeübt wird, so wirkt dieselbe ebenso in der Richtung nach dem Zentrum als peripherwärts. Nun ist bekanntlich die Hauptmasse der Arterienmuskulatur in die Wandungen der peripheren Arterien lokalisiert. Ein von ihr erzeugter Druck veranlaßt zwar eine Verdrängung des Blutes kapillarwärts; gleichzeitig und zwar mit derselben Kraft, muß es auch zu einer Rückstauung zentralwärts kommen. Die von der Arterienwandung bewirkte Drucksteigerung verändert das Druckgefälle einerseits im Sinne der angestrebten Blutströmung, anderseits diesem entgegen. Dem Effekt der Rückstauung könnte dadurch begegnet werden, daß Klappen eingeschaltet sind, die aber gerade den Arterien fehlen.

Ein anderes Mittel, die aktive Kontraktion eines Muskelschlauches zirkulatorisch auszuwerten benützt der Mechanismus der sog. peristaltischen Welle. Bei dieser kommt es auch ohne Klappenapparat zu einem einseitig gerichteten Strömungsantrieb. Die Klappen können entbehrt werden, wenn durch eine tief in das Lumen einschneidende Kontraktionswelle Widerstände geschaffen

werden, welche das Ausweichen des Blutes nach rückwärts hemmen. Die Bedingungen hierfür finden wir aber im Arteriensystem so wenig wie Klappen.

Wir dürfen wohl darauf verzichten, die physikalische Argumentierung an dieser Stelle noch weiter zu führen. Ich verweise auf die verschiedenen Arbeiten, welche sich mit dieser Frage befassen (Heß, Fleisch). Wir betonen hingegen, daß überall dort, wo in der Natur Strömungsantrieb durch Muskelschlauch einwandfrei festgestellt ist, die eben gekennzeichneten Postulate erfüllt sind. Wir legen auf eine solche Nachprüfung unter biologischen Verhältnissen um so mehr Gewicht, als gerade die Anlehnung an die Vorstellung der peristaltischen Welle eine Reihe von Autoren für das „periphere Herz" gewonnen hat.

Ein ideales Prüfungsobjekt bilden die Venen in den Fledermausflügeln, von welchen bekannt ist, daß sie aktiv pulsieren. Diese sind denn auch von mir benutzt worden, das Phänomen eines aktiven Strömungsantriebes durch Gefäße genauer zu studieren, um die Merkmale einer aktiven Pulsation festzustellen. Das Resultat war der Befund einer prinzipiellen Gegensätzlichkeit zur Form des Arterienpulses. Die Pulsationsamplitude ist viel ausgiebiger, und zudem sind die aktiv pulsierenden Venen, wie erforderlich, mit Klappen ausgestattet.

Ein anderer Fall arterieller Fördertätigkeit liegt beim Dorsalgefäß der Würmer und der Insektenlarven vor. Hier erfolgt der Antrieb zwar ohne Mitwirkung von Klappen. Dafür treffen wir die Merkmale einer wirksamen peristaltischen Welle ausgebildet, d. h. eine rasche Zusammenziehung, welche so stark ist, daß sie fast bis zur Aufhebung des Lumens führt und in geordneter Folge die einzelnen Abschnitte der Gefäße ergreift. Diese letztgenannte Erscheinung ist besonders wichtig mit Rücksicht auf eine Beobachtung, welche Grützner mit arteriellem Strömungsantrieb in Beziehung brachte. Es betrifft dies die an den Arterien des Kaninchenohres zuerst von Schiff beschriebenen Kaliberschwankungen. Diese sind zwar sehr ausgiebig; aber sie sind viel zu träge, 2—3 Perioden pro Minute, um auf die Zeiteinheit berechnet einen nennenswerten Arbeitswert liefern zu können; und namentlich fehlt hier die unerläßliche Ordnung in der Reihenfolge der einzelnen Gefäßabschnitte vollständig.

Was die bei künstlicher Durchströmung feststellbare Überlegenheit der rhythmischen Durchströmungsart betrifft, welche von Hamel, Hühne, Schäfer als Ausdruck einer Gefäßtätigkeit gedeutet wurde, so zeigte Fleisch, bestätigt durch Schleier, daß diese Erscheinung auch an toten Leitungssystemen auftritt, wenn diese nur aus elastisch dehnbarem Material bestehen. Es handelt sich um eine Folgeerscheinung von Widerstandsschwankungen. Von der „systolischen Schwellung" von Hürthle zeigte Fleisch, daß sie auf einem Fehler in der Formulierung der Rechnung beruht. Das von Hasebroek ausgeführte Modellexperiment, welches die an der sekundären Elevation zum Ausdruck gelangende Eigentümlichkeit der Pulsform bei Körperarbeit als Zeichen einer aktiven Pulskomponente erweisen soll, ist darin unzureichend, daß es den wesentlichen Faktor, die periphere Widerstandsänderung, nicht berücksichtigt. Schließlich ergab sich aus Versuchen von Fleisch, bei welchen Innendruck und Weite einer Arterie gleichzeitig registriert wurden, ein absolutes Parallel gehen beider Größen im Verlaufe des Pulses. Bei aktiver Spannungsänderung in irgend

einer Phase müßten sich die Querschnitts- und die Druckkurve schneiden. Tatsächlich ändern sich Arterienquerschnitt und Blutdruck unter allen Umständen gleichsinnig. So verlieren alle die verschiedenen Argumente, welche für die Existenz des „peripheren Herzens" ausgeführt worden sind, ihre Beweiskraft, wenn man ihnen nur genau, d. h. experimentell-rechnerisch nachgeht. Bei dem Mangel eines stichhaltigen biologischen Beweises führen uns die oben aufgeführten physikalischen Gründe zur Überzeugung, daß die Arterien nur Leitungs- und nicht zugleich Förderorgane sind. Damit ist unsere Einstellung in bezug auf regulatorische Funktion des Arteriensystems fixiert. Sie anerkennt als mechanisches Mittel ausschließlich die Widerstandsänderung, hervorgerufen durch aktiven Querschnittswechsel.

Wenn wir also dazu gelangen, die arterielle Strömung ausschließlich als Ausdruck des vom Herzen geschaffenen Druckgefälles zu betrachten, so müssen wir für die venöse Blutströmung eine gewisse Mitwirkung von Kräften auch anderer Natur wirklich in Betracht ziehen. Im Gegensatz zum arteriellen Blutstrom erhalten die venösen Ströme in der Peripherie gewisse von außen wirkende Impulse. Zirkulatorisch sind sie um so wichtiger, als für den Unterhalt der venösen Strömung nur ein kleiner Druckabfall zur Verfügung steht. Sie helfen in nicht zu unterschätzender Weise, das Kapillarsystem von Druck zu entlasten, was, wie wir an anderer Stelle beschrieben, für dessen Funktion sehr wichtig ist. Bei Bainbridge spielen, wie hier schon angedeutet sei, Hilfskräfte bei der regulatorischen Zirkulationssteigerung bei Körperarbeit eine entscheidende Rolle.

Der größte Anteil der Hilfskräfte, welcher der venösen Strömung zugute kommt, liefern bekanntlich die Skelettmuskeln. Bei ihrer Betätigung werden die durch die Muskulatur verlaufenden Gefäße abwechselnd gepreßt und vom Druck entlastet. Ein Gleiches trifft die Venen unter der Haut und in den Gelenkbeugen, wo durch Bewegung der Extremitäten und des Rumpfes Spannungswechsel vorkommen, welche sich auf die Gefäße übertragen. Die Venenklappen sorgen für eine nützliche Auswertung dieser zufälligen Krafteinwirkung. Daß Klappen existieren, möge ein neuer Beweis dafür sein, daß sie wirklich unerläßlich sind, wenn von außen auf die Blutsäule wirkende Druckkräfte im Sinne einseitiger Strömung ausgenützt werden sollen.

Keine Bedeutung für den Strömungsantrieb kann der Venenmuskulatur zukommen. Sie ist zu schwach und in ihrer Reaktion wohl ebenso träge wie die Arterienmuskulatur. Daß auch von den Atmungsbewegungen bei Körperarbeit gesteigerte Hilfskräfte zugunsten der venösen Strömung ausgehen können, soll der Vollständigkeit wegen angeführt werden.

Das Herz.

Das Herz erledigt seine Aufgabe damit, daß es die mechanischen Bedingungen herstellt, welche dem Gewebe die in jedem Zeitabschnitt notwendige Blutzufuhr sichern. Primär kommt es auf die Erzielung eines in der Zeiteinheit geförderten Blutvolumens an. Wegen der Reibungswiderstände ist das Strömen desselben an eine bestimmte Druckleistung des Herzens gebunden. Die Größe derselben hängt einerseits von dem vom Herzen geförderten Stromvolumen (V_m), anderseits von den Widerständen (W) ab, welche sich dem Abströmen entgegensetzen.

Der Druck (P) ist derart als Produkt beider Faktoren *eindeutig* bestimmt. $P = V_m W$. Physiologisch bewertet sind dementsprechend Volum- und Druckleistung des Herzens einander nicht koordiniert sondern die letztere der ersteren subordiniert. Da die Angriffspunkte regulatorischer Änderung einerseits die Umstellung in der Zirkulationsgröße (Minutenvolumen), andererseits die Veränderung der peripheren Widerstände betrifft, so stellt sich physiologisch der Druck nicht als ein Wirkungsfaktor sondern als Resultante aus den speziellen Strömungsbedingungen dar. Diese Tatsache ist mit Rücksicht auf die Kreislaufregulierung sehr wichtig. *Physikalisch* sind Druck- und Volumleistungen des Herzens allerdings koordiniert, indem sie die Größe der Herzarbeit mit gleichwertigem Einfluß bestimmen. Aus ihnen resultiert, auf die Zeiteinheit bezogen, eine Zeitleistung, der sog. *Arbeitseffekt* des Herzens. In ihm haben wir das Maß für die *energetische* Leistung des Herzens in der Kontinuität des physiologischen Geschehens. Dieser Arbeitseffekt zeigt uns die Belastung des Energiehaushaltes durch den Kreislaufbetrieb an.

Durch die Zeitleistung des Herzens sind aber umgekehrt die beiden funktionellen Faktoren der Herztätigkeit nicht eindeutig bestimmt, indem dasselbe Produkt durch sehr verschiedene Kombinationen von Schlagvolum und Druck zustande kommen kann. Wesentlich ist die Tatsache, daß die physiologische Funktion die Einstellung auf den Einzelfaktor und nicht auf deren Produkt verlangt.

Das Blut.

In die Mechanik des Kreislaufes greift auch das Blut mit einem Faktor ein, nämlich dem Reibungskoeffizienten. Dieser macht sich neben der Konfiguration der peripheren Strombahn bei der Einstellung des zentralen Blutdruckes geltend, indem bei gegebenen Widerständen der Druck, welcher ein bestimmtes Stromvolumen befördert, um so größer sein muß, je visköser die zu dislozierende Flüssigkeit ist. Man könnte daraus den Rückschluß ziehen, daß die Herzarbeit in einer proportionalen Abhängigkeit von der Viskosität des Blutes stünde. Dementsprechend wäre die Variation der Viskosität ein Angriffspunkt eines regulatorischen Geschehens. Diese Überlegungen erweisen sich als nicht zu Recht bestehend. Denn es ist in Berücksichtigung zu ziehen, daß die Viskosität des Blutes keine von den physiologischen Funktionen des Blutes unabhängige Eigenschaft ist, sondern in gesetzmäßiger Beziehung zum Gehalt an denjenigen Zellelementen und gelösten Stoffen steht, welche in den Dienst der ventilatorischen und ernährenden Funktionen des Blutes gestellt sind. Herabsetzung seiner Viskosität ist gleichbedeutend mit Verschlechterung seiner Qualität. Die verminderte Leistungsfähigkeit kann durch erhöhtes Stromvolumen in gewissen Grenzen kompensiert werden. Diese Kompensation wiegt die Arbeitssparung durch Verminderung der Viskosität wieder auf. Ich habe an anderer Stelle gezeigt, daß Stoffe und Elemente, welche auf die Viskosität einen ausgeprägten Einfluß haben, gerade in einer Konzentration sich vorfinden, welche ein Arbeitsoptimum ergibt. Dieses bezieht sich logischerweise nicht auf die Dislokation einer bestimmten Blutmenge, sondern einer bestimmten durch das Blut transportierten *Nutzlast*. Ich verweise hier auf das an anderer Stelle Gesagte.

Wenn wir in unseren früheren und noch folgenden Ausführungen dennoch von der Blutmenge als der im Mittelpunkt der Kreislaufregulierung stehenden Größe

sprechen, geschieht dies ausdrücklich in der Meinung, daß wir ein Blut von gegebener Zusammensetzung haben. Als regulatorischer Faktor spielt die Viskosität kaum eine Rolle wegen der kurzen Frist, in der die Regulationsmechanismen zustande kommen müssen. Jede stärkere Verschiebung der Viskosität hat notwendigerweise ungünstigere Zirkulationsbedingungen zur Folge, weil ja die physiologische Zusammensetzung dem energetischen Optimum entspricht. Unter pathologischen Verhältnissen ist die Situation allerdings etwas verschieden; für die kurzfristigen regulatorischen Vorgänge, die wir hier behandeln, tritt aber eine Viskositätsänderung auch kaum ins Spiel.

III. Die regulatorischen Funktionen des Kreislaufapparates.

Wir haben bis jetzt Verhältnisse im Zirkulationssystem vorausgesetzt, unter welchen im ganzen Körper das Gleichgewicht zwischen Blutbedarf und Blutversorgung hergestellt ist. Hier besteht natürlich kein Anlaß zu irgendeiner Veränderung in den zirkulatorischen Bedingungen der einzelnen Abschnitte der Peripherie und daraus resultierend in der Blutversorgung des Gesamtorganismus. Die Situation ändert sich, sobald an irgendeiner Stelle der Peripherie eine Störung im Gleichgewicht eintritt, insbesondere, wenn dort die Blutversorgung unzureichend wird, so daß der Stofftransport des Blutes mit den Umsetzungen im Stoffwechsel der Gewebe nicht im Einklang steht. Unter solchen Bedingungen tritt die Notwendigkeit einer Korrektur in bezug auf die Dosierung der Blutzufuhr auf zum Zwecke einer Anpassung der Ventilation und Ernährung der Gewebe an deren Verbrauch. Diese Korrektur einzuleiten und die mechanischen Bedingungen für eine entsprechend geänderte Blutversorgung herbeizuführen, das ist das Wirkungsfeld der Regulierung des peripheren Kreislaufes.

Die Betätigung der hierzu dienenden Einrichtungen deckt sich nicht mit den Äußerungen der Gefäßinnervation überhaupt. Ich denke z. B. an Umsteuerungen des Blutstromes im Dienste des Wärmehaushaltes. Hierbei spielt sich das regulatorische Geschehen zu einem ganz anderen physiologischen Zweck ab, als wenn die Lebens- und Funktionsbedingungen für das Organparenchym herzustellen und zu erhalten sind. Der speziellen Aufgabe entsprechend müssen wir annehmen, daß auch spezielle Vorrichtungen in Tätigkeit treten, d. h. zum mindesten in bezug auf den Reiz und auf die den Reiz übertragenden Nerven. Die effektorische Phase des Reflexmechanismus kann sich dabei allerdings derselben Nervenbahnen bedienen. Diese selbe Argumentation läßt uns noch andere Reflexgruppen aus der Gesamtheit der Reflexvorgänge am Zirkulationsapparat abscheiden. Es ist ein prinzipieller Unterschied, wenn im Bereiche der Muskulatur der Blutstrom anschwillt, weil die Zellen der vermehrten Leistung entsprechend mehr Sauerstoff verbrauchen, als wenn sich die Gefäße im Splanchnikusgebiet erweitern, weil als Folge der Verdauungsprozesse sich Stoffe gebildet haben, welche dem Stoff- und Energiehaushalt des Gesamtorganismus zuzuführen sind. Die Vermehrung des Blutstromes geschieht hierbei im Dienste resorptorischer Funktionen. Ein schönes Beispiel für die Notwendigkeit einer solchen Differenzierung des Reflexgeschehens nach Maßgabe des physiologischen Zweckes geben Beobachtungen von Bier, allerdings ohne daß sie von dem genannten Autor die entsprechende Interpretation gefunden haben. Bier

stellt fest, daß der leere Darm auffallenderweise nicht wie z. B. die Extremitäten zu reaktiver Hyperämie befähigt ist. Die von Bier gegebene Erklärung nimmt für Gefäßgebiete, welche äußeren Insulten, also auch vorübergehender Unterdrückung des Blutstromes unterworfen sind, einen in der reaktiven Hyperämie zum Ausdruck gelangenden Kompensationsmechanismus an, der gleichsam phylogenetisch angezüchtet wurde. Bei den in der Tiefe liegenden Gefäßgebieten ist eine solche Einrichtung der Vorsicht nicht notwendig. Auffallenderweise findet Bier nun aber beim gefüllten Darm eine kräftige Hyperämie nach vorübergehender Abdrosselung. Wir möchten der beschriebenen Erscheinung folgende Deutung geben: Nicht in allen Organen ist der Blutbedarf den gleichen Schwankungen unterworfen. Bei der Muskulatur finden wir in der Differenz von Ruhe und maximaler Arbeit fast extreme Verhältnisse. Hier bedarf es eines ausgezeichneten Regulationsapparates. Die reaktive Hyperämie ist in ihrem Wesen identisch mit der Funktionshyperämie, da es sich im einen wie im andern Fall um Beseitigung sich stauender Dissimilationsprodukte handelt, um die Eindeckung eines wachsenden Sauerstoff- eventuell Nahrungsdefizites. Aus dieser Identität ergibt sich die ausgezeichnete Befähigung der in der Hauptsache aus Muskulatur bestehenden Extremitäten zu reaktiver Hyperämie. Auch beim Darm mögen Schwankungen im Ernährungsbedarf bestehen. Sie werden aber weit übertönt von den Schwankungen der resorptorischen Leistungen. Hier bestehen die schärfsten Gegensätze zwischen Ruhe und Höhepunkt der Verdauung. Deshalb muß die Zirkulationsregulierung nach dieser Richtung orientiert sein. Konkret kommt dies darin zum Ausdruck, daß das Reflexgeschehen auf die sich im Darmlumen häufenden Verdauungsprodukte als adäquaten Reiz eingestellt ist und wenig auf die im Gewebe sich bildenden Stoffwechselprodukte, welche vom Resorptionsstrom ohnehin gleichsam im Vorbeigehen mitgenommen werden. Die Führung ist deshalb der Resorptionsregulation in die Hand gegeben. So verstehen wir, daß der gefüllte Darm reaktiv anspricht, weil eben die Zirkulationsregulierung bei ihm in erster Linie auf die Menge vorhandener Resorptionsprodukte eingestellt ist.

Diese Überlegungen werfen schon ein Licht darauf, daß die Reize zur Auslösung regulatorischer Reflexakte auch dann, wenn sie chemischer Natur sind, noch differenter Qualität sein können.

Als logische Folgerung dieser Ausführung ergibt sich, daß auch der Zirkulationsapparat der Niere eine spezielle Stellung einnehmen muß. Sie ist begründet durch die Rolle der Niere im Dienste der Ausscheidungsfunktionen. Dabei spielt der Blutdruck eine besondere Rolle beim Abstoßen des Harnwassers; daneben hat der Blutstrom die harnfähigen Substanzen herbeizuführen. Weil das Ernährungsbedürfnis selbst vom Funktionszustand abhängig ist, muß die Durchblutung der Niere in erster Linie durch Reflexe gesichert sein, welche auf die Gegenwart auszuscheidender Stoffe eingestellt sind.

Ein eigener Charakter kommt vielleicht ferner der entzündlichen Hyperämie zu. Im physiologischen Ziel hat diese Erscheinung mit dem nutritiven Gefäßreflex das gemeinschaftlich, daß sie zum Zwecke der Herstellung günstiger Lebensbedingungen für die Gewebszellen erfolgt. Die Situation bei ihrem Auftreten ist aber doch insofern verändert, als Reizsubstanzen gegenwärtig sind, welche von den normalen Stoffwechselprodukten verschieden sind, z. B. Bak-

terien-Toxine. Wahrscheinlich mündet aber der Anreiz zur entzündlichen Hyperämie doch zum großen Teil in die Bahn des nutritiven Reflexes ein, insofern wenigstens, als die toxisch getroffenen Gewebezellen mit vermehrten Abbauprodukten des Eiweißstoffwechsels reagieren. Offenbar liefern daneben aber auch die Schmerzfasern eine nicht irrelevante Afferenzkomponente. Die Klassifizierung der Gesamtheit der vasomotorischen Effekte läßt uns schließlich noch die unter psychischen Einflüssen zustandekommenden abtrennen. Der Sinn derselben ist nicht leicht einzusehen. Man hat einzelne derselben mit einer Bereitstellung des Zirkulationsapparates für bevorstehendes Handeln in Beziehung gebracht. Es ist diese Deutung aber wohl eher eine Verlegenheitserklärung. Schließlich bleiben einige Reaktionen von seiten des vasomotorischen Apparates, welche mit einem erkennbaren Zweck überhaupt nichts zu tun haben, sogar dem Interesse des Individuums entgegenlaufen. Es fehlt ihnen also das wesentliche Merkmal des physiologischen Reflexes, die Zielstrebigkeit. Beispiele sind Herzstillstand durch Trigeminusreiz beim Kaninchen, ferner der Goltzsche Klopfversuch. Vermutlich handelt es sich hier um eine Irradiation stark dosierter Afferenzen. Man könnte von Parareflexen sprechen. Aus dieser Vielheit der different zu bewertenden Äußerungen des Vasomotorenapparates konzentriert sich unser Interesse in der Hauptsache nur auf die Gruppe der im Dienste der Gewebeernährung erfolgenden Vasomotoreneffekte: die nutritiven Gefäßreflexe. Ganz außerhalb unserer weiteren Besprechungen fallen die Temperaturreflexe und die psychisch oder durch nicht adäquate Reize ausgelöste Vasomotorenreaktionen.

Die Aufgaben der Zirkulationsregulierung.

Anlaß zur Betätigung der regulatorischen Kräfte in der speziellen Umgrenzung unseres Themas besteht dann, wenn an irgendeiner Stelle des Körpers das Gleichgewicht zwischen Blutversorgung und Blutbedarf gestört ist. Konkret denkt man dabei in erster Linie an den Wechsel im Blutbedarf, der mit Veränderung der Organtätigkeit verbunden ist. Dies stellt tatsächlich einen typischen Fall dar, aber nicht den einzigen. Wo es sich um das Gleichgewicht zwischen zwei Größen handelt, kann die Störung ebensogut von einer Veränderung der ersten wie der zweiten Größe hervorgerufen werden. Eine Durchblutung kann dementsprechend auch insuffizient werden, wenn sich die Blutzufuhr bei unveränderter Organtätigkeit vermindert. Es handelt sich dabei nicht um eine theoretische Situation, sondern im Gegenteil um Bedingungen, welche im Kreislauf zweifellos sehr häufig auftreten. Der Grund liegt in der dynamischen Korrelation der einzelnen Stromgebiete, welche dadurch gegeben ist, daß alle zusammen aus demselben Stammgefäß, der Aorta, gespiesen werden. Unter solchen Verhältnissen ist es eine mechanische Unmöglichkeit, daß an irgendeiner Stelle der Peripherie die Strömungsbedingungen geändert werden, ohne daß diese Umsteuerung auch in die Blutversorgung der übrigen Abschnitte der Peripherie eingreift. Wenn sich z. B. in einem Muskelgebiet die Gefäße erweitern, so wird dadurch der Blutstrom in diesem Gebiete erhöht, gleichzeitig aber in den kollateralen Gebieten durch Ablenkung vermindert. Es kommt zur Erscheinung der sog. kollateralen Anämie. Wenn diese auch nur in relativem Sinne zu verstehen ist, so erkennt man doch, daß die sich entwickelte Situation

in diesem kollateralen Gebiete im Prinzip identisch ist mit derjenigen bei vermehrtem Blutbedarf. Die Durchblutung wird unzureichend. Diese Einsicht ist deshalb wichtig, weil daraus resultiert, daß die Innervation zur Durchblutung niemals fest an die Innervation des Organparenchyms gebunden sein kann. Bei einer solchen Organisation würde ja nur ein Teil der Fälle erfaßt, welche den Regulierungsapparat beanspruchen.

Wir haben im Abschnitt II den Einfluß der hämodynamischen Kräfte auf die Blutzirkulation besprochen und dabei erfahren, daß Änderungen in der Körperstellung und der Haltung der Extremitäten infolge der elastischen Dehnbarkeit der Blutgefäße von sehr erheblicher Rückwirkung auf die Art der Blutverteilung werden können. Dadurch erfolgte Störungen zu korrigieren, ist eine weitere Aufgabe der Kreislaufregulierung. Auch hier fehlt eine funktionelle Verbindung mit der Tätigkeit des Organparenchyms. Quantitativ sind die hämostatischen Störungen nicht zu unterschätzen. Es geht dies aus Versuchen von Fleisch hervor, welche bei überlebenden Organen eine sehr erhebliche Widerstandsherabsetzung durch Drucksteigerung im arteriellen System nachgewiesen haben. Jedenfalls ist es klar, daß auch die hämostatisch bedingten Diskrepanzen zwischen Blutversorgung und Blutverteilung ebenfalls korrigiert werden müssen, wenn es nicht zu einer Insuffizienz der Organfunktion kommen soll.

Der auslösende Reiz.

Als physiologischer Reiz, welcher Gefäße und Herz im Sinne einer Anpassung der Blutversorgung an den Blutbedarf beeinflußt, kommen in erster Linie Erregungsimpulse in Frage, welche die Blutgefäße koordiniert mit den Elementen des Organparenchyms treffen, wenn diese letzteren zur Tätigkeit angeregt und darin erhalten werden. Damit stellen wir eine Wirkungsweise zur Diskussion, bei welcher die Innervation von Organgewebe und zugehörigem Zirkulationsgebiet gleichzeitig im Sinne einer Mitinnervation erfolgt. Von diesem primär erfolgenden nervösen Reiz trennen wir als im Prinzip verschieden die Mechanismen ab, welche nach Art von Reflexen wirken. Sie kommen auch unter dem Einfluß einer zentralen Innervation zustande, aber diese wird erst sekundär ausgelöst durch Zustände und Zustandsänderungen im Gewebe, welche die Folge des Eigenstoffwechsels sind. Dabei wird sich unser Augenmerk dann speziell darauf zu richten haben, welcher Art diese Zustandsänderungen, welches also die Reize zur Betätigung des Reflexmechanismus sind. Im Vordergrund stehen dabei diejenigen Stoffe, welche sich in den zu ernährenden Geweben als Produkte des normalen Stoffwechsels bilden. Eine Einstellung des Regulationsapparates auf diese würde wenigstens am besten Gewähr dafür bieten, daß sich die Blutversorgung jederzeit dem Stoffumsatz anpaßt. Gesteigerte Tätigkeit der Parenchymzellen führt zu vermehrter Bildung von Dissimilationsprodukten. Dies setzt oder erhöht den Reiz, welcher die Vermehrung der Blutzufuhr veranlaßt. Der Erfolg ist eine erhöhte Ausschwemmung der Dissimilationsprodukte aus den Geweben, wobei das gestörte Gleichgewicht zwischen Blutbedarf und Blutversorgung auf neuer Basis wieder hergestellt wird.

Neben einem solchen Mechanismus müssen wir noch eine andere Möglichkeit in Betracht ziehen. Es ist denkbar, daß die Gewebe — abgesehen von den

sich aus dem katabolischen Prozeß ergebenden Stoffen — ein Produkt liefern, daß eigens als Reizsubstanz an die Adresse des zirkulatorischen Regulationsapparates gebildet wird. In bezug auf die Angriffsweise sehen wir zwei Wege offen. Entweder wirkt die Reizsubstanz am Ort ihrer Entstehung, oder ihre Wirkung wird auf dem Umweg durch das Blut vermittelt. Eine Variation der Mitwirkung eines speziellen Reizstoffes liegt vor, wenn dieser nicht von den Zellen des zu ernährenden Organparenchyms selbst gebildet wird, sondern von anderen Zellen, die im Geweteparenchym zerstreut liegen oder zu einem selbständigen Organ zusammengefaßt sind. Die Wirkung des Adrenalins auf die Blutversorgung wird unter diesem Gesichtswinkel zu diskutieren sein. Auf die besondere Stellung der Organe, in deren Funktion dem Zirkulationsapparate eine spezielle Rolle zufällt, haben wir bei Besprechung der Regulationsmechanismen von Darm und Niere bereits hingewiesen.

In Frage kommt ferner eine Reizbildung durch osmotische Veränderungen im Gewebe. Wir müssen hieran denken, weil wir einerseits wissen, daß der Organismus mit einer außerordentlichen Zähigkeit am physiologischen osmotischen Druckniveau festhält. Anderseits ist außer Zweifel, daß der katabolische Zellchemismus mit Änderungen in der Molekularkonzentration an den Reaktionsorten verbunden ist.

Den chemischen und physikalisch-chemischen Reizen stellen sich vielleicht noch rein physikalische zur Seite. Wir denken an Änderungen des Gewebedruckes z. B. als Folge von osmotisch bedingter Wasserverschiebung, an Druck- oder Reibungsreize, welche die Gefäßwände von seiten des Blutes treffen, wie dies z. B. von Thoma angenommen wird. Auch ist nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, daß den Aktionsströmen der tätigen Zellen eine Rolle bei der Beeinflussung der im Gewebe eingebetteten Gefäße zukommt. Auch die Temperatursteigerung infolge der Organtätigkeit ist schon mit der Regulierung der Zirkulation in Beziehung gebracht worden.

Im Anschluß an diese orientierende Übersicht über die verschiedenen möglichen Reizqualitäten erhebt sich die Frage nach den Resultaten der experimentellen Forschung.

Der nervöse Reiz im Sinne der Mitinnervation.

Eine parallele Innervation von Organparenchym und versorgenden Gefäßen erscheint besonders zweckmäßig bei Organen wie den Skelettmuskeln, die von der Ruhe rasch in intensive Tätigkeit übergehen; denn auf diesem Wege wird der Regulationsmechanismus für vermehrten Verbrauch gleichsam präparatorisch in Tätigkeit versetzt. Er muß nicht erst wachgerufen werden, wenn es zu den Folgen einer Diskrepanz zwischen Blutbedarf und Blutversorgung gekommen ist, wobei die Regulierung der Blutversorgung zeitlich immer hintan hinkt. Eine solche Organisation verliert aber durch die neueren Untersuchungen viel von ihrem Schein der Nützlichkeit, indem durch die Untersuchungen von Hill und Hartree, speziell auch von Meyerhof außer Frage gestellt ist, daß die Phase der gesteigerten Verbrennung der mechanischen Arbeitsleistung selbst in einem zeitlichen Abstand folgt. Andererseits kennen wir Erscheinungen, welche für das Vorkommen der Mitinnervation sprechen.

Schon Klemperer wies darauf hin, daß bei ruhenden Hypnotisierten die Vorstellung einer zu leistenden Arbeit Steigerung des Blutdruckes bewirken kann. Moritz bestätigt dies und zwar im Sinne eines quantitativen Parallelismus. Auch Tangel und Zuntz, ebenso Johannsson haben angenommen, daß in der Norm jede motorische Innervation eines Körperteiles mit Erweiterung der zuführenden Gefäße verbunden ist. Hierher könnten auch die vielbeachteten Untersuchungen von E. Weber gehören. Dieser Autor findet plethysmographisch eine typische Blutverschiebung nach den Extremitäten, wenn im Bereiche derselben eine lokalisierte Arbeitsleistung ausgeführt wird. Bemerkenswert ist, daß ein Ansteigen des Plethysmogrammes auch im Arm konstatiert wird, wenn das Bein mechanische Arbeit leistet, daß ferner diese Reaktion auch in der Hypnose bei der Vorstellung der Arbeitsleistung eintritt. Damit ist außer Zweifel gestellt, daß es sich um einen primären Innervationseffekt handelt, welcher den Zirkulationsapparat trifft. Es gehen von der motorischen Zone der Großhirnrinde gleichzeitig mit der Innervation der Skelettmuskeln Impulse an das oder die Gefäßnervenzentren, wodurch die Blutverschiebung veranlaßt wird. Auffallend ist dabei aber, daß das Zustandekommen der Reaktion so sehr von den Untersuchungsbedingungen und der Disposition des Individuums abhängt, daß sogar ein gegenteiliger Effekt, also eine Volumverringerung im Bereiche der untersuchten Extremitäten zum Vorschein kommt, wenn das Experiment nach stark erschöpfender Arbeit ausgeführt wird. Weber führt diesen Befund auf eine Veränderung der Ansprechbarkeit des Gefäßnervenzentrums durch die im Blute in hoher Konzentration kreisenden „Ermüdungsstoffe" zurück. Wir möchten in der Bedingtheit des Weberschen Effektes ein Argument erblicken, welches dagegen spricht, daß es sich bei den Ausschlägen des Plethysmographen um Änderungen der Durchblutungsgröße handelt. Der vermehrte Blutbedarf tätiger Muskeln ist in Wirklichkeit so prägnant, daß Fehl- und Gegeneffekt fast ausgeschlossen sind. Weber weist selbst auf die wichtige Rolle des Verhaltens der Gefäße im Splanchnikusgebiet hin, ferner auf die Gefühlsbetonung als auslösendes Moment. Auf jeden Fall müssen wir uns bei der Deutung der Weberschen Resultate darüber klar sein, daß der Plethysmograph die Blutfüllung und nicht die Stromgröße registriert, auf die es bei der Ernährung des Gewebes ankommt. Einen Rückschluß von Veränderungen der ersteren auf solche der zweiten Größe zu ziehen, ginge nur an, wenn für Querschnittsänderungen nur die Arterien in Frage kämen. Dies ist nun aber keineswegs der Fall. Durch Veränderungen im Bereich des Kapillar- und Venensystemes kann der Blutinhalt eines Organes bedeutend zunehmen ohne wesentliche Begünstigung der Blutströmung. Diese kann sogar trotz einer steigenden plethysmographischen Kurve abnehmen.

Als Beweis für die Mitinnervation wird auch die Tatsache einer mit der Körperarbeit fast simultan einsetzenden Beschleunigung der Herztätigkeit angesehen. Mit dieser Begründung sprechen Roi und Adami von Mitinnervation des Akzelleratorenzentrums vom Großhirn aus bei willkürlicher Innervation der Skelettmuskulatur. Diese Ansicht finden wir und zwar stark betont bei Bainbridge. Dieser letztere Autor nimmt dabei noch ein Zuströmen von Impulsen zu den Zentren für Atmung und Herzhemmung an. Er weist auf die enge Wechselbeziehung zwischen Intensität der Impulse zu den Muskeln einerseits und zu den medullären Zentren andererseits hin, indem

bei unvermittelten Übergängen von Ruhe zum Laufen Puls, Blutdruck und Respiration ebenfalls sehr plötzlich hinaufschnellen, in einer Zeit, in welcher die Stoffwechselprodukte als Zirkulationsreiz noch gar nicht in Frage kommen. Dabei zieht Bainbridge allerdings auch die Möglichkeit in Erwägung, daß ein emotioneller Faktor bei dieser antezipatorischen Beeinflussung der Zirkulation eine Rolle spiele, wogegen er eine Reaktionsweise auf dem Umweg der Adrenalinausschüttung wegen der Plötzlichkeit der Kreislaufaktivierung in Abrede stellt.

Ziehen wir aus den eben referierten Untersuchungsbefunden und Meinungsäußerungen die Schlußfolgerung, so erkennen wir, daß der primär nervöse Reiz im Sinne der Mitinnervation zur Zeit nicht bewiesen ist. Es sind nun aber Gründe namhaft zu machen, welche zum mindesten eine Unzulänglichkeit der sog. Mitinnervation dartun, wenigstens im Sinne eines bedeutsamen Faktors der Regulierung. Wir haben im Abschnitt über die Bedingungen zur Betätigung der Regulationseinrichtungen gehört, daß die Änderung in der Funktionsintensität der Organe ja nur einen Fall darstellt. Kollaterale Anämie, hämostatisch bedingte Widerstandsverschiebung, vorübergehend mechanische Behinderung der Blutzufuhr fordern ebenso, wenn nicht häufiger, kompensatorische Maßnahmen. Hier würde natürlich eine Organisation, welche auf die Mitinnervation begründet ist, vollständig versagen, weil ja die Durchblutungsinsuffizienz als Folge einer Änderung der Blutzufuhr und nicht der Organtätigkeit zustande kommt. Wenn eine mitinnervatorische Komponente besteht, so kann sie im Regulierungsmechanismus keine allgemeine und quantitativ führende Rolle spielen. Mit der Möglichkeit, daß sie speziell bei der Skelettmuskulatur eine Komponente des Auslösungsmechanismus der Regulierungsvorgänge darstellt, müssen wir aber dennoch rechnen.

Der chemische Reiz.

Schon Gaskell hatte die Beobachtung gemacht, daß sich Gefäße unter dem Einfluß von Milchsäure erweitern. Seine Versuche führte er am Frosch aus, wobei er den Musculus mylohyoideus unter künstlicher Durchströmung mikroskopisch beobachtete. Die Versuche wurden auch auf andere Gebiete ausgedehnt und neben dem Gefäßdurchmesser die Durchflußgeschwindigkeit als Indikator für Veränderungen der Gefäßlumina benutzt. Neben der Säureerweiterung konstatierte Gaskell eine oft bis zum vollständigen Gefäßverschluß gehende Gefäßverengerung als Folge einer alkalischen Reaktion der Durchspülungsflüssigkeit.

Allerdings haben Ishikawa und in neuerer Zeit auch Heymann Befunde bekannt gegeben, welche mit den Gaskellschen zum Teil in Widerspruch stehen, speziell in betreff der Säurewirkung. Durch die systematischen Untersuchungen von A. Fleisch, ferner von L. Adler und von Atzler und Lehmann haben diese Widersprüche aber ihre volle Klärung gefunden.

Die Sachlage ist die, daß Säurewirkung einen Dilatationsreiz darstellt, aber nur innerhalb relativ enger Konzentrationsbreite. Wenn die saure Reaktion zu stark wird, schlägt die Erweiterung in eine Konstriktion um, welche eventuell ganz anderer Natur ist, sich wenigstens dadurch von der Erweiterung unterscheidet, daß sie bei längerem Bestehen irreversibel wird. Atzler und Lehmann fanden, am Frosch arbeitend, allerdings eine Indifferenzzone im Bereiche von

$P_H = 5$ bis $P_H = 7$. Da aber normalerweise die Reaktion des Blutes außerhalb dieses Bereiches nach der alkalischen Seite hin liegt, stellen sich die genannten Autoren die Gefäße in einer „Laugenkontraktur" vor, die durch Säure behoben werde. Derart erklären sie die Dilatation der Gefäße bei Zunahme der H-Ionenkonzentration. Wir werden Gelegenheit haben, auf einen weiteren Punkt der theoretischen Deutung von Atzler und Lehmann zurückzukommen.

Besonders wichtig ist die Feststellung von Fleisch, daß trotz eingetretener Säureerweiterung die Gefäße ihre Ansprechbarkeit bewahren. Ein Nervenreiz, z. B. in Form von Durchschneiden des N. ischiadicus, führt zu prompter Verengerung natürlich mit nachfolgender Dilatation, weil der Schnittreiz vom Ausfall des normalen Konstriktorentonus gefolgt ist.

Im weiteren hat Fleisch seine Untersuchungen auf den Säugetierorganismus ausgedehnt. Er durchströmte den zirkulatorisch isolierten hinteren Körperabschnitt beim Meerschweinchen und Kaninchen mit sauerstoffgesättigter, phosphatgepufferter Nährlösung. Zu Beginn eines Durchströmungsversuches war die H-Ionenkonzentration auf $P_H = 7{,}7$ bis $P_H = 7{,}46$ eingestellt. Nachdem die Durchflußmenge, die mit einer fortlaufend registrierenden Stromuhr kontrolliert wurde, sich einigermaßen stabilisiert hatte, erfolgte Umschaltung zur Speisung mit einer Nährlösung, die einen etwas höheren H-Ionengehalt besitzt. Mit bemerkenswerter Konstanz antwortet das künstlich durchströmte Gefäßsystem mit einem Anschwellen des Flüssigkeitsstromes, also mit einer Widerstandsherabsetzung durch Erweiterung. Abb. 2 ist ein Beispiel hierfür.

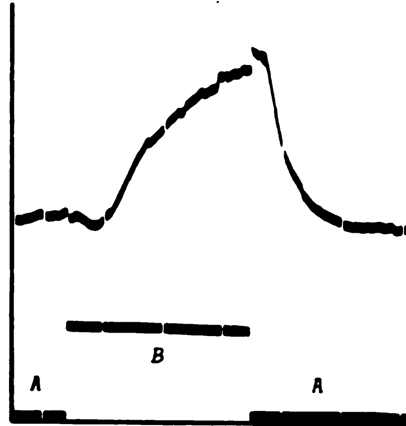


Abb. 2. Abhängigkeit des Stromvolumens von der Reaktion der Nährflüssigkeit bei künstlich durchströmten Hinterextremitäten des Meerschweinchens. Bei A leicht alkalische, bei B neutrale Durchströmungsflüssigkeit, welche Gefäßerweiterung erzeugt.

Was diesen Versuchen besonderen Wert verleiht, ist die strenge Berücksichtigung physiologisch möglicher Verhältnisse, nachdem frühere Untersucher diesen Punkt ungenügend beachtet hatten. Vor allem ist wichtig, daß die verwendeten Wasserstoffzahlen innerhalb des physiologischen Bereiches liegen. So wurden schon sehr kräftige Dilatationen erhalten bei Veränderung des P_H der Nährflüssigkeit von $P_H = 7{,}46$ zu $P_H = 7{,}0$. Die gefäßerweiternd wirkende Nährlösung kann dabei sogar noch alkalisch reagieren, indem ihre Reaktion zwischen derjenigen des Blutes und dem Neutralpunkt liegt. Als instruktives Beispiel für die physiologischen Verhältnisse sei noch Abb. 3 wiedergegeben. In diesem Falle wurde die H-Ionenkonzentration der Nährlösung in zwei Etappen gesteigert, nämlich zuerst von $P_H = 7{,}46$ bei A auf $P_H = 7{,}0$ bei B. Nachdem auf diese erste Reaktionsänderung hin das Durchflußvolumen gestiegen und auf erhöhtem Niveau stabilisiert war, erfolgte Umschaltung zu $P_H = 6{,}75$ bei C. Wie aus Abb. 3 zu erkennen ist, erfolgt neuerdings ein Anstieg des Stromvolumens. Bei der sukzessiven Rückkehr zur alkalischen Nährlösung treten die

gleichen Erscheinungen aber in umgekehrter Reihenfolge auf. Damit ist eine quantitative Korrelation zwischen Stromvolumen und H-Ionenkonzentration festgestellt. Schließlich sei noch auf eine Tatsache hingewiesen:

Die Gefäße reagieren auf eine Änderung der H-Ionenkonzentration nicht durch einen nur vorübergehenden Effekt. Die Erweiterung besteht vielmehr so lange, als der Säurereiz wirksam ist. Dabei bleibt sie reversibel; denn mit einer Herabsetzung der H-Ionenkonzentration erfolgt prompt Abfall der Durchflußgeschwindigkeit, und zwar in einem Ausmaß, welches wieder mit der Änderung der H-Ionenkonzentration in quantitativer Beziehung steht. Gerade in einer Feststellung quantitativer reversibler Abhängigkeit der Gefäßweiten von der H-Ionenkonzentration liegt die Beweiskraft, daß die H-Ionen einen physiologischen Reiz der Strömungsregulierung darstellen. Es überrascht uns dies nicht, kennen wir doch haupt-

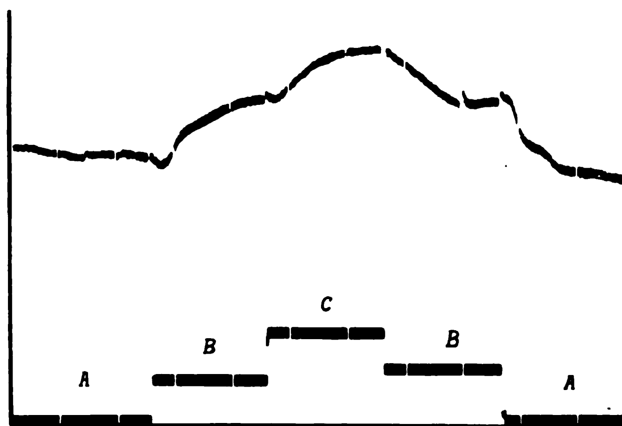


Abb. 3. Versuchsanordnung wie Abb. 2. Steigende H˙-Konzentration der Nährlösung von A zu B zu C. Dementsprechend stufenweises Ansteigen des Stromvolumens.

sächlich seit den Untersuchungen von Winterstein die führende Rolle der H-Ionen bei der Regulierung der Atmung, welche ja ihrerseits ebenfalls im Dienste der Gewebeventilation steht.

Fleisch hat schließlich auch den Nachweis versucht, daß das wirksame Agens nicht die Kohlensäure, sondern die Säure an und für sich ist; er bekam unter Anwendung vollständig karbonatfreier Spülflüssigkeit analoge Resultate. Immerhin müssen wir bekennen, daß im Gewebe immer gebundene Kohlensäure zu finden ist und dieselbe aus Bindungen durch andere Säuren in Freiheit gesetzt werden kann. Deshalb können wir die Wirkung des CO_3-Ions nicht mit voller Sicherheit als Reiz ausschließen. Eindeutig ist hingegen wieder das Resultat, daß sich die Gefäße erweitern, wenn die Spülflüssigkeit zwar auf die Reaktion des arteriellen Blutes eingestellt wird, aber nur ganz schwach gepuffert ist. Dabei ist sie nicht befähigt, die im überlebenden Gewebe entstehende Säure aufzunehmen, ohne daß dabei eine merkliche Verschiebung der Reaktion nach der sauren Seite hin eintritt. Tatsächlich antwortet auch hier das Gefäßsystem mit Widerstandsherabsetzung als Zeichen dafür, daß die im Gewebe produzierte Säuremenge ihrer Quantität nach als dilatatorischer Reiz wirksam ist.

Einen Punkt dürfen wir aber bei der kritischen Betrachtung der Untersuchungsresultate von Fleisch nicht übersehen: Die durch Säurereiz ausgelösten Schwankungen des Stromvolumens sind zwar markant, sie reichen aber doch bei weitem nicht an die Änderungen des Stromvolumens heran, die unter physiologischen Bedingungen vorkommen. Ein Anschwellen auf den doppelten Betrag stellt in den künstlichen Durchströmungsversuchen einen sehr starken Ausschlag dar. Ihm stehen aber physiologische Schwankungen um den 6- bis 8fachen Betrag gegenüber, konstatiert an der Durchblutung von Drüsen und Muskeln.

Dieser bedeutende quantitative Unterschied findet vielleicht darin eine Erklärung, daß im physiologischen Geschehen der Säurereiz in erster Linie im Gewebe selbst oder von außen her auf die Gefäße wirkt, bei den Durchströmungsversuchen dagegen von innen. Wenn der Dilatationseffekt durch Vermittlung von speziellen Reizakzeptoren zustande gebracht wird, so kann der Ort des Angriffes für das Ausmaß der Säurewirkung sehr wichtig sein. Dies müssen wir um so mehr in Betracht ziehen, als wir ja nicht wissen, ob die Gefäßwandungen für die Stoffwechselprodukte nach beiden Richtungen in gleicher Weise durchgängig sind.

Es ist aber noch eine ganz andere Deutung möglich. Sie ist in der Annahme gegeben, daß die H-Ionenkonzentration (eventuell die CO_2-Wirkung) als regulatorischer Reiz von anderen Reizstoffen unterstützt wird. Tatsächlich sprechen sich eine Reihe von Autoren in diesem Sinne aus. Bainbridge läßt die Erweiterung der Arterien und Kapillaren unter dem Reiz von zwei Arten von Dissimilationsprodukten sich erweitern, nämlich von Säure und von „andersartigen als sauren Stoffwechselprodukten". Ebekke denkt speziell an stickstoffhaltige Produkte. Wenn wir die experimentellen Unterlagen prüfen, so finden wir wohl dahingehörige Versuchsresultate. Die Situation ist aber noch nicht so abgeklärt, wie in bezug auf die Bedeutung des Säurereizes.

Markwalder und Starling haben bei der Messung des Durchflußvolumens durch das Koronarsystem festgestellt, daß Kohlensäure einen erheblichen Dilatationsreiz darstellt. Bei dem in langer Tätigkeit sich erschöpfenden Herzen des Herzlungenpräparates nimmt das Koronarstromvolumen trotz andauernd guter Blutventilation zu, so daß die genannten Autoren zum Schlusse kommen, daß noch Produkte als strömungsaktivierender Reiz eine Rolle spielen, welche ventilatorisch nicht beseitigt werden können. Analog zu bewertende Versuche stammen von C. S. Roy und C. S. Sherrington. Diese Autoren kontrollierten vom Trepanationsloch des Schädeldaches aus die Volumschwankungen des Gehirnes unter verschiedenen experimentellen Bedingungen. Aussetzen der künstlichen Atmung beim kurarisierten Tier ist von starker Volumzunahme des Gehirnes begleitet. Zum Teil kann dies auf die gleichzeitig einsetzende arterielle Blutdrucksteigerung bezogen werden. Zum Teil kann in einzelnen Fällen auch eine Änderung des venösen Druckes eine Rolle spielen. Bei einigen Versuchen muß aber unbedingt noch eine aktive Erweiterung der Gehirngefäße als Erklärung mit herangezogen werden, besonders dort, wo das Plethysmogramm noch für Minuten auf der Höhe bleibt, während der Blutdruck schon gefallen ist. So weit handelt es sich um einen Beweis, daß auch die Gehirngefäße dem (Kohlen-) Säurereiz gehorchen. Interessant ist nun, daß ein mächtiger Dilatationsreiz auch bei Injektion von Gehirnextrakt konstatiert wird,

welcher gegenüber Lackmus auf blaurosa neutralisiert war. Die genannten Autoren kommen zum Schluß, daß es sich dabei um die Wirkung chemischer Produkte des Gehirnstoffwechsels handelt. Gemäß den oben gegebenen Ausführungen über die Bewertung des Plethysmographen müssen wir aber einen strengeren Maßstab als Roy und Sherrington anlegen, wenn plethysmographisch registrierte Ausdehnung direkt mit vermehrter Durchblutung identifiziert werden soll. Außerdem ist die chemische Reaktion des Extraktes zu wenig präzis kontrolliert in Anbetracht der referierten Untersuchungen von Fleisch.

Auf anderer experimenteller Basis stehen die Experimente von H. H. Dale und A. Richards. Diese Autoren kontrollierten teils plethysmographisch, teils durch direkte Beobachtung den Effekt von Injektionen verschiedener Substanzen, die als biologisch hoch aktiv bekannt sind. Bei Histamin wurde unter genau definierten Bedingungen eine Gefäßerweiterung festgestellt, so daß die Autoren die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß „Substanzen von histaminähnlicher Wirkung" bei der Tätigkeit der Organe produziert werden und so eine Rolle bei der physiologischen Gefäßerweiterung spielen. Die Histaminwirkung in diesem Sinne vermißte allerdings Krogh. Rothlin wies auf Grund eingehender Studien auf das Vorwiegen eines Konstriktionseffektes von Histamin hin. Er führte seine Versuche allerdings hauptsächlich mit ausgeschnittenen Gefäßen durch, in Abweichung von Dale und Richards. Soweit diese Gefäße vom Säuger stammten, beobachtete er auf Histamin nur Konstriktionseffekt. Bei Durchströmungsversuchen am Frosch erhielt er allerdings, wenn auch nicht regelmäßig, eine Dilatation und zwar speziell bei schwacher Dosierung. Jedenfalls bedarf es noch weiterer Untersuchungen bevor wir Histamin mit einiger Bestimmtheit als einen normalen Reizstoff der Kreislaufregulierung ansprechen können.

Einen sehr zuverlässigen Erweiterungseffekt konstatierten Dale und Richards bei Injektionen von Azethylcholin ebenfalls in wechselnder Dosierung, aber immer innerhalb sehr niedriger Konzentrationen verbleibend. Bei Adrenalin beobachteten sie in Übereinstimmung mit einzelnen Autoren eine Erweiterung bei minimaler Dosierung. Eine präzisierte Bezugnahme auf die Frage des physiologischen Reizes läßt sich aus diesen Befunden aber nicht konstruieren. Dasselbe ist zu sagen von den Untersuchungsresultaten von Krogh, welcher Autor mit Hilfe der Lupenbeobachtung Zirkulationseffekte bei direkter Applikation verschiedener Agenzien festgestellt hat. Als Versuchsobjekt diente ihm der Frosch, wobei er verschiedene Zirkulationsgebiete in den Kreis seiner Untersuchungen zog. Die Reizstoffe kommen aber in relativ sehr hoher Konzentration zur Anwendung, zum Teil ist auch eine Beziehung derselben zum physiologischen Gewebestoffwechsel nicht bekannt. Das Untersuchungsziel von Krogh war eben nach einer anderen Richtung orientiert als der Feststellung der adäquaten Reize. Bei seinen Resultaten ist aber dennoch eine Beobachtung über den Einfluß des Sauerstoffabschlusses eines abgetrennten Gebietes von größtem Interesse. Als Folge von Abdrosselung sieht Krogh die Gefäße der Schwimmhaut sich erweitern. Dies findet statt, gleichgültig ob diese dabei unter Glas liegt oder nicht. Im letzteren Fall bleibt das Blut infolge Sauerstoffzutrittes arteriell. Es kann also nicht der Sauerstoffmangel die Ursache der Gefäßerweiterung sein.

Wenn wir uns so überzeugen müssen, daß ein sicherer Beweis für das physiologische Auftreten von Reizstoffen, deren Wirkung mit der Säuredilatation nichts zu tun hat, heute noch aussteht, so können wir doch theoretische Argumente anführen, welche deren Existenz wahrscheinlich machen. Die Entstehung von Säure im Gewebe steht in spezieller Beziehung zum Atmungsprozeß. Dieser Umstand prädestiniert Säure als Durchblutungsreiz, soweit es sich dabei um die Steigerung der inneren Atmung handelt. Daneben erfüllt das Blut aber noch wichtige Funktionen in bezug auf die Ernährung des Gewebes: Antransport von stofflichem Ersatz für die Abnützung, ferner Wegschaffung von Abfallprodukten aus dem Eiweißstoffwechsel. Wenn wir die polyvalente Leistung der Blutversorgung in Betracht ziehen, so erscheint die Annahme eher gesucht, daß der Regulationsmechanismus nur einer einzigen Reizqualität anvertraut sei und die Umsatzprodukte der strukturellen Bestandteile der Zelle ausgeschlossen sein sollen. Schließlich muß doch auch in diesem Sinne die Abhängigkeit der Zelle von der Blutversorgung regulatorischen Ausdruck finden. Es erscheint nicht unwahrscheinlich, daß die Reizstoffe, welche entzündliche Hyperämie produzieren, sich hier einfügen, ebenso die sog. Ermüdungsstoffe.

Vollständig in der Luft schwebt der Gedanke, daß von verschiedenen Gewebsqualitäten Organstoffwechselprodukte abgegeben werden, welche zufolge ihrer chemischen Qualität die Blutversorgung des betreffenden Organes spezifisch beeinflussen. Eine Antönung dieser Vorstellung finden wir bei Markwalder und Starling in der zitierten Publikation betreffend die Blutversorgung des Herzens. Unter diesem Gesichtspunkte sind auch die Versuche von Wincent und Sheen zu betrachten, welche aus den verschiedensten Gewebearten Extrakte herstellten und diese auf die Beeinflussung der Zirkulation kontrollierten. Als Resultat fanden sie überall sowohl pressorische als auch depressorische Effekte je nach der Herstellungsweise des Extraktes. Eine Deutung der Versuche im Sinne von kreislaufregulierenden organspezifischen Reizstoffen ist aber ausgeschlossen.

In der orientierenden Übersicht zu Beginn dieses Abschnittes haben wir noch die Frage gestreift, ob vielleicht regulatorische Reizstoffe auf dem Wege der inneren Sekretion entstünden. Soweit es sich um eine Entstehung solcher in den Organen selbst und ein Angreifen im Gebiete ihrer Entstehung handelt, fehlt jeder konkrete Anhaltspunkt. Dagegen können wir im Adrenalin ein Agens von so eklatanter Wirkung auf den Zirkulationsbetrieb erblicken, daß der Gedanke sich ohne weiteres aufdrängt, daß dieser Substanz eine wichtige Rolle in der Regulierung des Kreislaufes zukommt. Denken wir nur an die kräftige Akzeleration des Herzens, an die starke Konstriktion im Splanchnikus- und den Hautgebieten. Immerhin ist die Möglichkeit in Erwägung zu ziehen, daß es sich dabei nur um experimentellen Ausdruck der sympathischen Innervation handelt. Eine Betätigung dieses Mechanismus im physiologischen Geschehen im Sinne der Kreislaufregulierung ist damit noch nicht bewiesen. Es bleibt unsicher, ob die Adrenalinausschüttung einen unter physiologischen Verhältnissen begangenen Weg zur Regulierung der Blutzirkulation darstellt. Die hier angeschnittene Frage wird von Gley und Quinquot noch weiter gefaßt, indem sie experimentell zu entscheiden versuchen, ob die physiologische Funktion der Nebenniere überhaupt etwas mit der Erscheinung zu tun hat, welche wir bei künstlicher Applikation von Nebennierenextrakt beobachten. Sie treffen normalen arteriellen Blutdruck

kurz nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation oder Unterbindung der abführenden Venen. Auch bleibt der Splanchnikus normal ansprechbar und das Tier reagiert auf Asphyxie mit guter Blutdrucksteigerung.

Indirekte elektrische Reizung der Nebenniere beim Hund läßt Adrenalinausschüttung, nachgewiesen durch Blutübertragung auf ein Testtier, wohl erkennen, wenn das Blut vor Einmündung der Lebervenen gefaßt wird. Weiter oben und im Herzen ist hingegen keine Spur mehr zu finden. Gley und Quinquot schließen, daß das Adrenalin eher als ein Extrakt, denn als ein Sekret zu betrachten sei, wobei die physiologische Funktion der Nebenniere in anderer Richtung gesucht werden müßte. Es fällt schwer, uns durch die angeführten Versuche unbedingt von der Richtigkeit dieser Stellungsnahme zu überzeugen. Jedenfalls ist die Blutübertragung mit einer starken Verdünnung im Testtier verbunden. Auch kann die Nebenniere durch die experimentelle Maßnahme schon vorzeitig weitgehend erschöpft werden, so daß sie nicht mehr zur Abgabe normaler Adrenalindosen befähigt ist. Auf alle Fälle bleibt die Frage zum mindesten zur Diskussion, um so mehr, als bekannt ist, daß Nebennierenexstirpation nach nicht zu langer Zeit zu einem Zirkulationskollaps führt. Dieser beweist die tatsächliche Existenz einer physiologischen Beziehung zum Ablauf der Blutzirkulation. Immerhin ist Adrenalinmangel keineswegs die einzige Ursache, indem die künstliche Applikation bei entfernter Nebenniere den Blutdruck nicht für längere Zeit auf der Höhe halten kann. Auch die langsame Entwicklung der Kreislaufsymptome nach Nebennierenexstirpation weist in gleicher Richtung. Die Frage, inwieweit Adrenalin ein Reizstoff ist, der in die Zirkulationsregulierung physiologischerweise eingreift, bedarf also noch weiterer Klärung.

Physikalisch-chemische und physikalische Reizqualitäten.

Wenn wir von der Wasserstoffionenkonzentration, dem wirksamen Faktor des besprochenen Säurereizes, absehen, so können wir nur das Fehlen von Anhaltspunkten feststellen, welche physikalisch-chemische Zustandsänderungen als regulatorischen Reiz erweisen. Daß vom theoretischen Standpunkt aus nicht unbegründet ist, an solche zu denken, speziell in Form von Schwankungen des osmotischen Druckes, haben wir erwähnt. Besser orientiert sind wir über Reizqualitäten physikalischer Natur. So findet sich in der Literatur die Auffassung niedergelegt, daß die mit der Tätigkeit der Organe verbundene Erhöhung der Bluttemperatur bei der Einmündung ins Herz den Sinusknoten erwärmen und so eine Erhöhung der Schlagfrequenz zur Folge habe. Dieser Effekt allein würde allerdings auf die Zirkulationsgröße nicht den geringsten Einfluß haben, wenn nicht das Blutangebot an das Herz sich verändert. Es käme lediglich auf eine andere Aufteilung des Minutenvolums in die einzelnen Pulsationsvolumina heraus. Es ist auch nicht ersichtlich, daß auf solchem Wege eine feinere Anpassung zwischen Blutbedarf und Blutversorgung möglich wäre. Von physikalischer Natur ist ferner der Reiz, den Thoma auf Grund theoretischer Argumentation für die Regulierung der Querschnittsverhältnisse im Arteriensystem zu Hilfe nimmt. Er läßt vom strömenden Blut einen Reiz von der Innenfläche der Arterien auf diese selbst ausgehen. Die beigebrachten Argumente haben sehr bedingten Charakter; eine physiologische Beweisführung

für die Existenz eines solchen Strömungsreizes wird nicht versucht. Experimentell besser begründet ist die Annahme der Spannungsbelastung der Gefäßwand als regulatorischer Faktor. Einzelne Autoren, z. B. Bayliß, denken dabei an eine allgemeine Empfindlichkeit der Gefäße auf Druckbelastung der Wand. Diese soll in der Aufrechterhaltung der normalen Tonisierung eine wichtige Rolle spielen. — Ein bekanntes Beispiel des mechanischen Zirkulationsreizes liegt in der Tatsache des Depressorreizes vor. Wir werden die Ansicht begründen, daß es sich bei diesem mechanisch auslösbaren Zirkulationseffekt um einen Reflexmechanismus handelt, welcher mit dem jetzt zur Diskussion stehenden nicht identisch ist. Die Reizqualitäten, von welchen wir jetzt sprechen, finden ihre Auswirkung in einer Anpassung der dem Gewebe zugeführten Blutmengen an den dort herrschenden Bedarf. Es handelt sich also um die Herstellung einer Korrelation zwischen dem zu versorgenden Organparenchym und den Leistungen des Gefäßsystems. Die mechanischen Reize nehmen ihren Ursprung im Bereiche des Zirkulationssystemes selbst. Durch sie wird eine funktionelle Korrelation zwischen den verschiedenen Abschnitten des Zirkulationsapparates hergestellt. Das Resultat kommt in Gestaltung spezieller Strömungsbedingungen, unter welchen das Gewebe sein Blut erhält, zur Auswirkung. Konkret handelt es sich hier um die Regulierung des Druckabfalles. Diese Auffassung führt uns dazu, den mechanischen Reiz und die durch ihn ausgelösten physiologischen Geschehnisse unter dem Titel „die Eigenreflexe des Gefäßsystems" getrennt zu behandeln.

Die Mittel zur Beeinflussung der Blutversorgung.

Die regulatorischen Potenzen im Bereiche der Kapillaren.

In einem früheren Abschnitt haben wir Gründe kennen gelernt, welche uns ein aktives Eingreifen der Wandungselemente der Kapillaren in den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe als nicht ausgeschlossen erscheinen lassen. Mit demselben Grad von Wahrscheinlichkeit müssen wir den Kapillarwandungen regulatorische Kräfte zumessen, indem ihre Mitbeteiligung je nach der Notwendigkeit sich verschieden intensiv gestalten kann. Es ist dies eine Vorstellung, auf welche schon Romberg hingewiesen hat. Seither hat sich die Situation nur insofern verschoben, als man immer mehr davon abkommt, Austauschvorgänge durch Trennungsmembranen aus lebendem Material mit Diffusionen durch tote Membranen ohne weiteres in Parallele zu setzen.

Durch eine eben erschienene Mitteilung gibt Asher den Nachweis bekannt, daß die Permeabilität der Gefäße der Vorderkammer des Auges unter Nerveneinfluß steht. Wenn es gelingt, ein solches Verhalten als für andere Kapillargebiete gültig nachzuweisen, so wäre dadurch wirklich die Betätigung dieses Mittels in der Kreislaufregulierung wohl kaum mehr anzuzweifeln. Auf Grund der Befunde am Auge diesen Schluß schon zu ziehen, geht mit Rücksicht auf die Bildung des Kammerwassers nicht an. Die Notwendigkeit der Regulierung des intraokularen Druckes schafft besondere Verhältnisse, welche sicher auch innervatorisch zum Ausdruck gelangen.

Der Nutzen eines aktiven Eingreifens der Kapillarwandung in den Stofftransport ist klar. Es würde an der Größe der Austauschfläche gespart werden

und die Ausnützung des Blutes könnte weiter getrieben werden als bei einem Austauschprozeß, der ausschließlich auf den Triebkräften eines Konzentrationsgefälles vonstatten geht. In diesem Zusammenhang sind die Befunde von Douglas und Haldane von Interesse, daß der prozentuale Sauerstoffverlust des einen Muskel durchfließenden Blutes bei Arbeit erheblich größer ist als bei Ruhe. Dabei müssen wir bedenken, daß auch im ruhenden Muskelgewebe die Sauerstoffspannung so niedrig ist, daß jene Erscheinung sicher zum kleinsten Teil durch ein vermehrtes Gefälle der O_2-Konzentration bedingt sein kann, und daß eine weitere Senkung des O_2-Spiegels im Gewebe wenig zur Erleichterung des Übertrittes aus dem Blute beitragen kann. Hingegen ist eine Vermehrung des Konzentrationsgefälles indirekt mit im Spiele, weil vermehrter Übertritt von CO_2 ins Blut die Abdissoziierung von Sauerstoff vom Oxyhämoglobin begünstigt. Wir können dieser Wechselwirkung, welche in den speziellen Eigenschaften des Hämoglobines begründet ist, die Bedeutung einer ersten Stufe regulatorischer Vorrichtungen beilegen.

Durch die Arbeiten von Steinach und Kahn und in neuerer Zeit speziell durch die Untersuchungen von Krogh ist die aktive Querschnittsveränderung der Kapillaren sichergestellt. Nach dem letzteren Autor herrscht auch Gewißheit darüber, daß diese Änderung in sehr starkem Ausmaß stattfinden kann. Krogh beobachtete Veränderungen der Kapillaren bis zur Unpassierbarkeit. Daneben schreibt er bei seinen Beobachtungen über die Wirkung künstlich erzeugter Anämie von einer Kapillarweite bis zum Vierfachen des ursprünglichen Durchmessers. Die physiologische Bedeutung dieser Änderungen im Bereiche des Kapillarsystemes möchten wir ausdrücklich nicht vom Standpunkt einer Widerstandsherabsetzung betrachten sondern das entscheidende Moment in einer Änderung der Größe der Austauschfläche zwischen Blut und Gewebe erblicken. Wir haben in einem früheren Abschnitt erfahren, daß dem Kapillarsystem wegen der Kürze der Wegstrecke und der Größe der Gesamtstrombreite nur ein sehr bescheidener Anteil am Gesamtwiderstand des Zirkulationssystems zukommen kann. Damit ist es auch zu einer ins Gewicht fallenden Einwirkung auf die Gestaltung des Gesamtwiderstandes des entsprechenden Stromgebietes unfähig. Gleichgültig, ob nun die Kapillarwand bei den Austauschvorgängen eine passive oder aktive Rolle spielt, so bleibt die Größe der Kontaktfläche zwischen Blut und Gewebe von entscheidender Bedeutung. Wenn wir dieses Moment mit der prägnanten Veränderlichkeit der Kapillarweiten in Beziehung setzen, so wird uns deren Bedeutung als zweite Stufe regulatorischen Geschehens klar.

In erster Linie sind Krogh, ferner Pick, Douglas und Haldane die Autoren, welche auf diese Zusammenhänge bereits hingewiesen haben unter spezieller Betonung der Veränderlichkeit der Zahl der durchgängigen Kapillaren. Nur bei intensivstem Gewebestoffwechsel sind diese alle wegsam. Bei Absinken des Bluthungers der Gewebe wird auf dem Wege aktiver Kontraktion eine steigende Zahl dadurch funktionell ausgeschaltet, daß sich ihr Lumen bis zur Undurchgängigkeit verengt.

Das Eingreifen der Arterien in die Blutverteilung.

Als dritte quantitativ wirksame Stufe regulatorischer Mittel tritt die Erhöhung der dem Gewebe zur Ausnützung zugeführten Blutmenge in

Erscheinung. Ein mächtiges Mittel zur Regulierung der Blutströmung ist die aktive Veränderung des Arterienquerschnittes. Es besteht kein Zweifel, daß die Erweiterung der zu einem tätigen Organ führenden Arterien dasjenige Geschehen ist, welches in weitem Ausmaß geeignet ist, die Blutzufuhr entsprechend einem vermehrten Bedarf anschwellen zu lassen. Dabei müssen wir uns allerdings darüber klar sein, daß es nicht genügt, wenn die Widerstandsherabsetzung nur auf kurzer Strecke der Zuleitungsbahnen erfolgt, z. B. in dem Bereiche der äußersten Peripherie. Sie muß, um in entscheidendem Maße wirksam zu werden, auch zentralwärts ausgreifen. Im Abschnitt über die Wechselbeziehungen zwischen den verschiedenen hämodynamischen Faktoren haben wir erfahren, daß der Strömungswiderstand pro cm Wegstrecke peripherwärts zunimmt. Parallel mit diesem Anstieg geht aber eine Reduktion der durchschnittlichen Länge der Internodien; je weiter die Aufteilung fortschreitet, um so kürzer der Weg, bis eine nächste Aufteilung erfolgt. Deshalb spielen die Gefäße der äußersten Peripherie beim Zustandekommen des Totalwiderstandes einer Stromschleife nicht eine so prominente Rolle, wie oft dargestellt wird. Dementsprechend müssen sie auch den regulatorischen Einfluß, der auf Widerstandsänderung beruht, mit zentraler gelegenen Abschnitten der Arterienbahn teilen. Die ganze Zone zwischen der Abzweigung von den Hauptgefäßen, die aus der Aorta entspringen, und den Arteriolen ist im Besitze regulatorischer Kräfte. Wir betonen dies deshalb, weil wir unter dem Thema „Reizübertragung" darauf Bezug nehmen müssen. In diesem Zusammenhang erinnern wir uns an die Hypothese, daß die Widerstandsänderung nicht der einzige Mechanismus darstellt, durch welchen die Arterien in den Strömungsablauf eingreifen. Sie sollen als Muskelschläuche dem Blutstrom gleich einem peripheren Herzen einen aktiven Strömungsimpuls erteilen. Wir müssen diese Frage hier nochmals kurz aufgreifen, weil speziell Mareš und Hasebroek diesen Antriebsmechanismus vom Grad des Bluthungers der Gewebe abhängig sein lassen. Entsprechend unserer Stellungnahme gegenüber der Hypothese des peripheren Herzens müssen wir natürlich die Möglichkeit eines solchen Regulationsmechanismus ablehnen. Seine Annahme mag gewissen Erscheinungen der Pathologie des Kreislaufes eine plausible Deutung verschaffen. Wenn wir aus solchen Gründen die Hypothese annehmen würden, so verließen wir die physikalischen und physiologischen Grundlagen der Kreislaufregulierung.

Mechanisch und physiologisch sichergestellt ist hingegen das Mittel der kollateralen Widerstandserhöhung. Die Verteilung des vom Herzen in toto geförderten Blutes auf die verschiedenen Zweiggebiete erfolgt gesetzmäßig im reziproken Verhältnis zu den Widerständen. Daraus resultiert, daß der Einfluß der kollateralen Gebiete genau derselben Größenordnung ist wie die Kreislaufwiderstände im regulierenden Gebiet selbst. Die Wirkungsweise der Gefäßmuskulatur ist aber gerade eine entgegengesetzte. Der Zustrom zum regulationsbedürftigen Organ erfolgt reichlicher, wenn sich die Gefäße der kollateralen Gebiete verengern. Wenn wir die physiologische Leistung des Arterienmuskels vom Standpunkt der Erfüllung einer bestimmten regulatorischen Aufgabe bewerten, so scheidet sich also die Gesamtheit der Muskulatur in zwei Gruppen mit antagonistischem Effekt der gleichsinnigen Tonusänderung. Wir können also in Übereinstimmung zu den Verhältnissen des

Skelettmuskelapparates von Agisten und Antagonisten sprechen. Dabei legen wir die erste Benennung der Muskulatur im regulierenden Gefäßbezirke zu. Ihre Benennung als Agisten richtet sich in physiologischer Betrachtungsweise nach dem Funktionserfolg. Dieser ist im Regulationsmechanismus Erhöhung der Strömungsleistung. Daß derselbe durch eine Tonusabnahme der Muskulatur zustande kommt, spielt keine Rolle. — Je nach der Art der regulatorischen Aufgabe ist die Gruppierung von Agisten und Antagonisten eine verschiedene, wie ja auch beim Skelettmuskelapparat die Art der Scheidung mit der Art der motorischen Funktion wechselt.

Unter allen Umständen gleichsinnig wirkt die Muskulatur, welche im Bereiche ein und desselben Internodiums liegt, d. h. zwischen zwei sich unmittelbar folgenden Verzweigungen. In der Dynamik der Gefäßmuskulatur kommt ihr deshalb die Bedeutung eines Muskelorganes mit einheitlicher Leistung, d. h. eines einzelnen Muskels zu. Wir legen auf diese Differenzierung deshalb Wert, weil wir betonen wollen, daß auf dem Gebiete der Dynamik der Gefäßmuskulatur ebenso präzise Vorstellungen am Platze sind, wie man sie in der Mechanik des Skelettmuskelapparates als selbstverständlich erachtet. Die autonome und vollständig unbewußt sich vollziehende Innervationsweise erschwert wohl unsere Einsichtnahme in die Verhältnisse. Dies ändert aber nichts an der Tatsache, daß eine richtige Einschätzung der Aufgabe und Leistungen des Gefäßnervenapparates nur auf der Basis einer präzisierten Dynamik der Gefäßmuskulatur erstehen kann. In diesem Sinne erkennen wir im Internodium das funktionelle Element der Kreislaufregulierung, dessen zirkulatorischer Einfluß genau definiert ist und in seinem Kombinationswert nicht durch ein anderes Internodium ersetzt werden kann. Sache des Nervenapparates ist es, die für die Lösung einer konkreten regulatorischen Aufgabe geeigneten Internodien zu Synergisten und Antagonisten zu gruppieren und die Innervationsintensitäten in zweckentsprechender Weise zu dosieren.

Die Einbeziehung der antagonistischen Gefäßmuskulatur in einen Regulationsakt wirkt nicht nur im Sinne einer Ergänzung und Steigerung der Agistenwirkung; es kommt ihr noch eine ganz spezielle Bedeutung zu. Das Prinzip ihrer Wirkung beruht darauf, den Mehrbedarf eines Gewebebezirkes dadurch aufzubringen, daß in anderen Gebieten des Körpers an Stromvolumen eingespart wird. Dadurch wird verhindert, daß eine Steigerung des Blutverbrauches unter allen Umständen einer Vermehrung der Förderleistung des Herzens ruft. Diese kann nämlich nur dann umgangen werden, wenn an irgendeiner Stelle der Peripherie eine gegenläufige Veränderung des Blutbedarfes statthat, wenn sich also ein Organ zufällig in der Phase absinkender Funktionsintensität befindet und dort ein Durchblutungsüberschuß im Entstehen begriffen ist. Die kollaterale Innervationsweise sorgt dafür, daß derselbe abgedrosselt wird. Sie besorgt die rückläufige Phase der Regulierung der Blutzufuhr nach dem Bedarf. Dabei wird sie allerdings noch unterstützt von Reflexen, welche im Gebiete des Zirkulationsapparates ihren Ursprung nehmen. Wir werden davon noch zu sprechen haben.

Wenn in allen kollateralen Gebieten Blutversorgung und Blutbedarf auf das Gleichgewicht stabilisiert ist oder wenn sich andere Organe ebenfalls zu erhöhter Funktion umstellen, so führt die kollaterale antagonistische Innervation zu unvermeidlichen Kollisionen der Durchblutungsbedürfnisse. Sie setzt dort,

wo eben die Durchblutung ausreichend war, ein Defizit und macht nun einen Gegenkorrekturakt notwendig. Dieser ebenfalls unter Mitwirkung der antagonistischen Internodien erfolgend, trägt den Antagonismus in das primär regulierende Stromgebiet zurück. Der Effekt dieses antagonistischen Spieles ist eine „gerechte“ Aufteilung der gesamten vom Herzen geförderten Blutmenge, d. h. eine der Intensität des Bluthungers entsprechende.

In diesem Zusammenhang sei auf einen Punkt hingewiesen, welcher ein sehr interessantes Licht auf die speziellen Innervationsverhältnisse, die wir im Gefäßsystem vorfinden, wirft.

Die verschiedenen Organgewebe sind in der Erfüllung ihrer Funktion in sehr verschiedenem Maße zeitlich gebunden. Ein prägnantes Beispiel haben wir im Gegensatz zwischen Gehirn und Darm. Im ersteren Fall ist die Aufrechterhaltung einer bestimmten Durchblutungsgröße ein absolutes Diktat der Lebenserhaltung des Organismus. Dementsprechend darf die Blutversorgung auch nicht für die Zeit von wenigen Sekunden unter das Niveau sinken, welches eine volle Funktionsfähigkeit gewährleistet. Beim Darm hingegen, speziell soweit es sich um erhöhte Durchblutung im Dienste der Resorption handelt, ist die Forderung nach Blutzufuhr zeitlich dehnbar. Ein Defizit hat ja nur zur Folge, daß die resorptorischen Funktionen verschoben werden. Im schlimmsten Fall geht vom Resorptionsmaterial eine kleinere oder größere Menge für die eine Verdauungsphase verloren. Aus diesem Beispiel erkennen wir, daß das Durchblutungsbedürfnis einzelner Organe, abgesehen von der Quantität, sich noch in anderer Weise differenziert, nämlich nach der Dringlichkeit. Als Extrem haben wir ein starres Diktat im einen, ein elastisch nachgiebiges Bedürfnis im andern Fall. Dabei kann es sich aber dort um kleinere, hier um sehr große Stromvolumina handeln.

Wenn wir das regulatorische Mittel der kollateral antagonistischen Innervation in diese Verhältnisse hineinprojizieren, so wird es uns klar, daß einzelne Organe eine Sonderstellung einnehmen müssen. Je höher die Dignität der Funktion, um so weniger eignet sich das entsprechende Zirkulationsgebiet für die Betätigung der kollateralen Innervation. Es muß im Gegenteil vor Kollateraleffekten geschützt sein. Andererseits können die Zirkulationsabschnitte in Organen mit elastischem Blutbedarf mit großem Nutzen ihre Gefäßmuskulatur in den Dienst der Durchblutungsregulierung des Gesamtorganismus stellen. Wenn der Gesamtblutbedarf steil anschwillt, so werden die „elastischen“ Gebiete sukzessiv abgedrosselt. Sie werden dadurch gezwungen, nun ihre Funktion der für sie übrig bleibenden Blutmenge anzupassen. Indem dies ohne Schaden geschieht, wird einer allzu hohen Belastung des Kreislaufes die Spitze gebrochen. Die unterdrückten Ansprüche werden dann zu einer Zeit geltend gemacht, in welcher die gesamte Zirkulationsgröße sich auf niedrigem Niveau befindet und ihr Auftreten höchstens eine gute Ausnützung des Zirkulationsapparates bedeutet. Die Stromgebiete mit elastischem Blutbedarf spielen also eigentlich die Rolle von Puffern in bezug auf die Volumbelastung des Herzens. Es ist klar, daß die aufgeführten mechanischen Tatsachen auch in den innervatorischen Verhältnissen ihren Ausdruck finden müssen. Wir werden auf diesen Punkt im Kapitel betreffend Reizübertragung zurückkommen.

Die Rolle des Venensystemes in der Kreislaufregulierung.

Im Vergleich zu den Arterien wird der Einfluß der Venen auf die Regulierung der Durchblutung im allgemeinen als bescheiden eingeschätzt. Die venösen Widerstände sind an und für sich gering. Dementsprechend ist auch die Möglichkeit deren Variation im Sinne einer Herabsetzung äußerst beschränkt. Spezielle Verhältnisse liegen bei den Skelettmuskeln vor. Hier wird der venösen Strömung durch den Wechsel von Kontraktion und Erschlaffung unter Mitwirkung der Venenklappen ein Strömungsimpuls erteilt. Derselbe kann so kräftig sein, daß es nach den Beobachtungen von M. Kaufmann zu einem Spritzen aus den eröffneten Venen kommt. In Übereinstimmung damit kommt diesem akzessorischen Strömungsantrieb eine nicht zu unterschätzende regulatorische Bedeutung zu. Durch ihn wird der Abstrom aus den Muskeln beschleunigt und die Durchblutung entsprechend begünstigt. Bainbridge läßt diesen Mechanismus sogar auf die Dosierung der Totalzirkulationsgröße entscheidend zurückwirken, indem eine Unterstützung des venösen Stromes das venöse Angebot ans Herz erhöhe. In gleichem Sinn wäre den Atembewegungen ein Einfluß auf das Minutenvolumen zuzuweisen, soweit von ihnen akzessorische Kräfte ausgehen. Diese Überlegung besteht aber nur unter pathologischen Bedingungen zu Recht, wenn sich Blut abnormerweise in der Peripherie staut. Sonst kommt es lediglich zu einer Entlastung des Kapillarsystemes mit konsekutivem Druckabfall in den Arterien. Die zirkulatorische Bedeutung akzessorischer Antriebskräfte liegt somit in einer Sparung der Druckleistung des Herzens und nicht in einer Dosierung des Schlagvolumens. Für diese sind Volumänderungen des Venensystemes und nicht Strömungsgeschwindigkeiten das maßgebende Moment. Damit kommen wir auf einen sehr wesentlichen Punkt zu sprechen!

Wenn sich ein Kreislaufabschnitt auf vermehrte Durchblutung umstellt, so strömt ein größeres Blutvolumen aus dem Arteriensystem ab. Dieses Mehr kann unter Umständen, welche oben ausführlich besprochen wurden, durch Abdrosselung des Stromes in anderen Gebieten eingebracht werden. Ist dies nicht der Fall, so muß die vom Herzen in der Zeiteinheit geförderte Blutmenge um einen entsprechenden Betrag erhöht werden, d. h. es muß die Zirkulationsgröße, gemessen am Minutenvolumen des Herzens, ansteigen. In dieser Beziehung eine Anpassung des Zirkulationssystemes herbeizuführen, liegt prinzipiell außerhalb des Machtbereiches der Arterien. Ihr Einfluß erschöpft sich in der Bestimmung des Verteilungsmodus. Das Total des Blutbedarfes ist nun selbst Variationen unterworfen. Das wirksame mechanische Mittel, in dieser Richtung die Anpassung herbeizuführen, liegt bei den Venen. Die Menge des vom Herzen in das Arteriensystem geworfenen Blutes hängt unter physiologischen Bedingungen davon ab, wieviel Blut ihm selbst zufließt und was es aus dem Zufluß in der diastolischen Phase schöpft. Das weitere Geschehen ist durch die Eigenschaften des Herzmuskels geregelt, daß der Gesamtinhalt bis auf kleine Reste gegen jeden physiologischen Widerstand ausgetrieben wird. Die Besprechung dieser Verhältnisse, die Art und Weise, wie sich das Herz zur Erfüllung bestimmter Volum- und Druckleistungen einstellt, wie es seine Schlagfrequenz je nach den Bedingungen ändert, fällt außerhalb des Rahmens unserer Abhandlung. Die Gesetze, welche dabei zur Geltung kommen,

sind uns hauptsächlich durch die Arbeiten der Autoren O. Frank, Starling, Bainbridge, Krogh, Straub, Douglas u. a. bekannt. Es bleibt hingegen unsere Aufgabe, die Mittel zu analysieren, welche dem Herzen die pro Zeiteinheit angebotene Blutmenge regulieren; denn das Volum, welches das Herz in der Zeiteinheit fördert, ist gleich der Blutmenge, welche der pheriphere Kreislauf insgesamt empfängt.

Betrachten wir die mechanische Situation zuerst an einem vereinfachten Schema, wie es Abb. 4 darstellt. *A* ist der arterielle, *V* der venöse Schenkel des Kreislaufes, *K* bedeutet die Kapillaren, *H* das Herz. Der Lungenkreislauf *L.K.* ist übersprungen und die Verzweigungen sind nicht verzeichnet. Dagegen ist der Breite der Strombahn in der Zeichnung Ausdruck gegeben. — Wir gehen von einem beliebigen Zustand aus, der in bezug auf die Zirkulationsgröße stabilisiert gedacht ist. Das aus den Arterien durch die Kapillaren strömende Blut ergießt sich ins Venensystem; es fließt am zentralen Ende in derselben Menge dem Herzen zu, in welcher es sich von der Kapillarseite her ins Venensystem einfüllt. Diese Sachlage ändert sich, sobald im Bereiche des Venensystems eine Erweiterung Platz greift. Das einfließende Blut wird nun zum Teil dazu verbraucht, die sich erweiternden Gefäße aufzufüllen. Es ist klar, daß das dem sekundlichen Inhaltszuwachs entsprechende Blutvolum von dem zentralwärts gleichsam überfließenden Volumen in Abzug kommt. Das Herz kann seine Aktion einrichten, wie es will, das minutliche Fördervolumen wird herabgesetzt und bleibt herabgesetzt, indem die Verminderung des in das Arteriensystem eingetriebenen Blutes in der kurzen Zeit eines arteriellen Kreislaufes sekundär wieder zur Auswirkung kommt: Es sinkt der Zufluß zum Venensystem durch die Kapillaren. Eingeleitet durch eine Dilatation im Bereiche der venösen Strombahn wird die Zirkulationsgröße auf ein niedrigeres Niveau herabgesetzt.

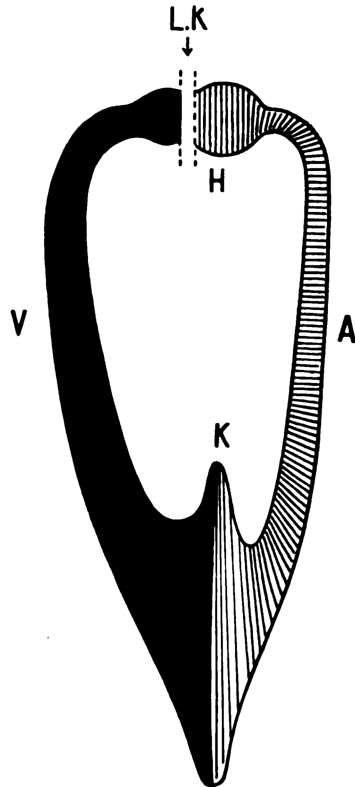


Abb. 4. Schema des Körperkreislaufes zur Erläuterung der Regulierung der Zirkulationsgröße.

Das Gegenteil tritt ein, wenn das Gleichgewicht zwischen Zu- und Abfluß des venösen Systemes durch eine Inhaltsabnahme des Venensystemes gestört wird. Zu dem aus den Kapillaren einfließenden Blut stößt der verdrängte Inhalt. Das Angebot an das Herz steigt, und es treibt ein Mehr von Blut nach der arteriellen Seite hinüber. Dadurch wird der Kapillarzufluß entsprechend erhöht, so daß sich der Kreislauf auf einem erhöhten Zirkulationsniveau stabilisiert, sobald die Inhaltsveränderung des Venensystemes zum Abschluß gekommen ist.

Natürlich sind Querschnittsänderungen der Venen nicht ohne jede Rückwirkung auf die Widerstandsverhältnisse möglich. Diese ist aber quantitativ sehr gering zu veranschlagen, da die venösen Bahnen sehr weit sind. — Die Vollständigkeit verlangt noch den Hinweis, daß die regulatorischen Vorgänge im Arteriensystem ihrerseits nicht ohne Rückwirkung auf die Zirkulationsgröße bleiben. Wenn sich zum Zwecke der Widerstandsherabsetzung Arteriengebiete erweitern, so kommt von der vom Herzen ins Arteriensystem geworfenen Blutmasse ein entsprechender Betrag vor dem Eintritt ins Kapillarsystem in Abzug. Dementsprechend reduziert sich auch die Menge des zum Herzen zurückgeführten Blutes. Quantitativ ist dieser Effekt aber auch sehr gering zu veranschlagen, weil bei den relativ engen Gefäßquerschnitten im Bereich des Arteriensystemes sehr ausgiebige Widerstandsänderungen mit relativ kleinen Inhaltsverschiebungen verbunden sind. Immerhin muß der Volumzuwachs des sich erweiternden Arteriensystemes durch entsprechende Verengerung im Venensystem kompensiert werden.

Fassen wir das über den mechanischen Einfluß des arteriellen und des venösen Schenkels des peripheren Gefäßsystemes Gesagte zusammen, so erkennen wir den Einfluß des letzteren in der Dosierung der totalen Zirkulationsgröße. Dem ersteren bleibt es hingegen vorbehalten, die Art und Weise der Verteilung auf die verschiedenen Abschnitte der Peripherie in entscheidender Weise zu bestimmen. Die Faktoren, welche jedem Teilgebiet ihre spezielle Wirkung zuweisen, sind die verschiedenen Querschnittsverhältnisse. Geringe Querschnittsentwicklung verbindet starke Widerstandsveränderung mit kleinen Inhaltsschwankungen, große Querschnittsentfaltung ermöglicht erhebliche Inhaltsverschiebungen ohne wesentliche Beeinflussung der Widerstandsverhältnisse. Es ist einleuchtend, daß durch die Trennung der beiden Teilaufgaben der Zirkulationsregulierung eine entsprechende Organisation der Innervation vorgezeichnet wird.

Unserer Schlußfolgerung mögen hier und dort Bedenken begegnen, weil über eine so scharf präzisierte Funktion des Venensystemes in der Kreislaufregulierung bis heute experimentelle Belege nicht vorhanden sind. Über die aktiven Tonusschwankungen der Venen wissen wir heute nur so viel, daß sie entgegen den anders lautenden Befunden von Fuchs tatsächlich vorkommen. Donegan bringt in neuester Zeit Belege hierfür. Auffallenderweise findet er die Vena cava refraktär. Dies und das Ansprechen der Mesenterialvenen sprechen entschieden zugunsten der schon von Krogh geäußerten Auffassung, daß dem Pfortadersystem eine besonders einflußreiche Stellung in der Dosierung der Zirkulationsgröße zugewiesen ist. Auf jeden Fall hat aber die experimentelle Forschung hier ihre Hauptarbeit noch zu leisten.

Eine besondere Ansicht wurde von Mautner und Pick bekanntgegeben, welche Autoren besondere Drosselwiderstände in den Leber- und Lungenvenen annehmen. Durch deren Eingreifen wird das Blut im Pfortadergebiet bzw. im Lungenkreislauf zurückgestaut, wodurch das Blutangebot an das Herz herabgesetzt wird.

Diese Rückstauungshypothese hat mit dem von uns oben näher ausgeführten Mechanismus das gemeinschaftlich, daß die Regulierung der Zirkulationsgröße Vorgängen im Bereiche des Venensystemes zugewiesen ist. In bezug auf das

spezielle Geschehen besteht allerdings ein Widerspruch, der aber nicht unter allen Umständen unlösbar ist.

Der Einfluß des Herzens auf die Regulierung des peripheren Kreislaufes.

Eine Möglichkeit, in die Regulierung des peripheren Blutkreislaufes einzugreifen, besteht für das Herz im Verhalten gegenüber dem ihm vom Venensystem zur Beförderung angebotenen Blute. In dieser Beziehung verfügt nun das Herz zweifellos über ein ausgezeichnetes Anpassungsvermögen. Die Frage ist nur, ob es dabei eine ausschließlich passive Rolle spielt, indem infolge einer besonderen Nachgiebigkeit seiner Wandungen unter allen physiologischen Umständen alles Platz findet, was zufließt, bis an die durch das Perikard gesetzten Grenzen. Eine andere Möglichkeit besteht darin, daß auch von seiten des Herzens Kräfte mitspielen, welche den Übertritt des Blutes aus den großen Venen in das Herz um so mehr begünstigen, je höher das Niveau der Zirkulationsgröße eingestellt ist. Damit kommen wir auf die Frage des diastolischen Herztonus zu sprechen. Eine Einigung darüber ist bis heute noch nicht erfolgt. Bainbridge kommt bei Durchprüfung der vorliegenden experimentellen Resultate dazu, einen diastolischen Tonus abzulehnen. Unter normalen Bedingungen hält er die Muskulatur der Vorhöfe und der Ventrikel als vollständig erschlafft, so daß durch eine Variation der diastolischen Spannung eine Rückwirkung auf den Eintritt des Blutes ins Herz keine Rolle spielen kann. Bainbridge stützt sich hauptsächlich auf die Beobachtungen von Paterson, Piper und Starling, welche Autoren an dem Herzlungenpräparat den Füllungsprozeß des Herzens ausschließlich in Abhängigkeit vom venösen Zuströmen sahen. In der Tat besteht auch bei invariabler diastolischer Spannung bzw. vollständiger Erschlaffung der Herzmuskulatur noch die Möglichkeit, daß die Fördertätigkeit des Herzens sich dem Zufluß eng anschmiegt. Denn sobald das Herz die Wegbeförderung des venösen Zustromes nicht vollkommen besorgt, kommt es zu einer Stauung in den zentralen Venen. Die damit einhergehende Drucksteigerung erhöht das Druckgefälle nach dem Herzen hin und beschleunigt das Einströmen. In der gegebenen Zeit einer Diastole erreicht das Herz eine größere Füllung und damit ein größeres Schlagvolumen. Wenn schließlich der zunehmenden Füllung durch das Perikard gemäß den Vorstellungen von Starling ein mechanisches Hindernis gesetzt ist, so kann das Minutenvolum gleichwohl noch ansteigen, nämlich auf dem Wege einer Beschleunigung der Herzaktion. Eine regulatorische Beziehung zwischen Druckbelastung der Venenwandung und Schlagfrequenz, wie solches von Bainbridge erwiesen wurde, sorgt in diesem Geschehen für die Anpassung.

In positivem Sinne wurde die Frage des diastolischen Tonus von Gaskell beantwortet, welcher beim künstlich ernährten Froschherzen den Grad der diastolischen Erschlaffung mit der Reaktion der Durchspülungsflüssigkeit sich verändern sah. Verschiebung derselben nach der sauern Seite läßt die Erschlaffung weniger vollständig werden, als dies bei mehr alkalischem Milieu der Fall ist. Analog zu deuten sind die Versuche von Szent und Györgyi. Bei einer Ausschaltung des Sinusknotens erhalten sie vom Froschherzen wesentlich ausgiebigere Kontraktionen, welche sie auf eine Verminderung bzw. einen Verlust der Muskelspannung in der Diastole beziehen. Danach würden vom Sinusknoten

auch in der diastolischen Phase Impulse im Sinne einer Graduierung des Herztonus abgegeben werden. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die genannten Autoren weder durch chemische Vagus- noch Akzeleratorenreizung einen ähnlichen Effekt produzieren konnten. Dem stehen allerdings Befunde anderer Autoren entgegen. Wir selbst (Heß und v. Wyß) hatten bei reflektorisch erzeugtem Vaguseffekt im Zusammenhang mit einer anderen Frage öfters sehr prägnant ausgesprochene Änderungen im diastolischen Tonus beobachtet (vgl. Abb. 5).

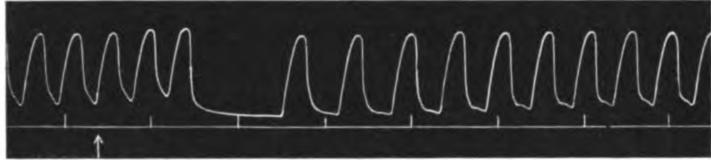


Abb. 5. Abnahme des diastolischen Herztonus, ausgelöst durch indirekten Vagusreiz beim Frosch. Man beachte nicht nur den tieferen, sondern auch den steileren Abfall nach vorangehender kurz dauernder leichter diastolischer Tonussteigerung.

Das leichte Übergewicht des Schreibhebels dehnt unter Vaguswirkung das Herz in der Diastole in ganz bedeutend höherem Maße. Nun hat allerdings O. Frank schon früher darauf hingewiesen, daß Vaguswirkung nur dann von stärkerer diastolischer Erschlaffung begleitet wird, wenn der Herzinnendruck sehr niedrig ist. Bei höherem Innendruck bleibt auch ohne Vagusreiz kein Verkürzungsrückstand. Bei der Kleinheit des venösen Überdruckes schließt die erwähnte Beobachtung die Möglichkeit aber doch nicht aus, daß der diastolische Spannungsabfall den Blutübertritt ins Herz variierend beeinflußt. Man könnte daran denken, Befunde, wie wir sie in Abb. 5 registriert haben, so auszulegen, daß während der Vaguswirkung dem Herzen eine größere Dehnungszeit gegeben ist, so daß der tiefere Abfall zur Basis dadurch erklärt würde. Ausmessungen der

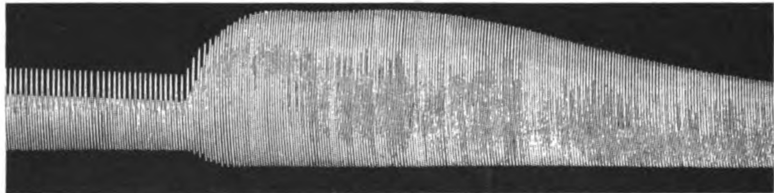


Abb. 6. Abnahme des diastolischen Herztonus assoziiert mit Steigerung der Frequenz und Amplitude, ausgelöst durch Adrenalin beim überlebenden Säugetierherzen.

Abfallsgeschwindigkeit widersprechen diesem Einwurf. Noch überzeugender ist aber eine Beweisführung, bei welcher Zunahme des diastolischen Dehnungsgrades in Erscheinung tritt bei beschleunigter Herzaktion. Tatsächlich verfügen wir über den entsprechenden experimentellen Beleg und zwar vom Säugetierherzen. Es handelt sich um die Registrierung des freischlagenden Herzens nach der Methode von Langendorff. Vor der Zunahme der Amplitude wurde der künstlichen Nährflüssigkeit eine Spur Adrenalin beigemischt. Entsprechend der bekannten Erfahrung antwortet das Herz mit einer bedeutenden Aktivierung seiner Tätigkeit. Frequenz und Hubhöhe nehmen zu.

Was an dieser Stelle besonders interessant ist, ist das Absinken der Kurvenbasis, welche nach der getroffenen Versuchsanordnung nur auf eine Verminderung des diastolischen Tonus bezogen werden kann. Das Herz kontrahiert sich also nicht nur stärker, sondern es „schöpft" gleichzeitig tiefer.

Eine Erklärung durch größere Dehnungszeit kommt hier wegen der gleichzeitigen Beschleunigung der Schlagfrequenz nicht in Frage. Man könnte aber geneigt sein, das tiefere Absinken der Kurvenfußpunkte auf Schleuderwirkung zurückzuführen, d. h. auf eine Folge des Hebelabfalles aus größerer Höhe. Diese Auslegung ist nicht angängig; denn es war die Schleuderung dadurch auf ein Minimum herabgesetzt, daß das Herz nicht durch ein Gewicht, sondern durch elastische Spannung eines Gummibandes belastet war. Im übrigen beseitigt auch die Kurvenzeichnung selbst jenen Einwurf. Das Herz schlug vor der Adrenalininjektion zufällig im Pulsus alternans. Wäre die Schleuderwirkung in bezug auf die Höhe des Fußpunktes bestimmend, so müßte jeder höheren Kurvenspitze ein tieferer Fußpunkt folgen. Dies ist aber nicht der Fall. So kommen wir dazu, den wiedergegebenen Registrierbefund als Beweis dafür anzusprechen, daß der diastolische Tonus des Herzens doch Variationen unterworfen ist. Diese sehen wir bei unserer Versuchsanordnung sinngemäß zu anderen Teilerscheinungen aktivierter Herztätigkeit koordiniert, d. h. als Beihilfe zu einer Steigerung der Zirkulationsgröße.

Eine weitere in diesem Zusammenhang zu erörternde Frage betrifft die regulatorische Bedeutung der Veränderlichkeit der Druckleistung des Herzens. Die Bewertung derselben geschieht gewöhnlich im Sinne eines gewissermaßen selbständigen Faktors, welcher demjenigen, der das Stromvolumen dosiert, koordiniert ist.

Diese Auffassung verwechselt Ursache und Wirkung. Tatsächlich führt sie zu unlösbaren Widersprüchen, sowie man sie in ihren Konsequenzen weiterverfolgt. Ihre unklare Stellung gegenüber der offenkundigen Tendenz, die Herzleistung nicht über das notwendige Maß zu beanspruchen, mag schon manchem aufgefallen sein. Ein auf das Druckniveau gerichtetes regulatorisches Geschehen kann nur insofern angenommen werden, als es sich um die Unterschreitung eines absoluten Minimums handelt, indem der ausschließlich auf das Stromvolumen eingestellte Regulationsmechanismus nur in einer gewissen Druckbreite, auf die er abgestimmt ist, spielen kann. Eine entsprechende Sicherung ist speziell für die Ernährung des Herzens und wohl auch des Gehirnes von Bedeutung. Eine besondere Stellung nimmt allerdings der Nierenkreislauf ein, weil hier der Blutdruck direkt einen Funktionsfaktor darstellt, der bei der Ausscheidung des Harnwassers zur Geltung kommt. Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß spezielle Funktionen des Zirkulationsapparates diesen speziellen regulatorischen Einrichtungen sich unterordnen. Zum mindesten gilt dies in bezug auf die Reizqualitäten. Diesen Verhältnissen entsprechend ist bei der Niere ein den Blutdruck betreffender spezieller Reflexmechanismus anzunehmen, welcher, sich dem nutritiven überlagernd, die Führung übernehmen kann.

Eine im Prinzip verschiedene Bedeutung möchten wir der Blutdruckänderung zuweisen, welche bei den gewöhnlichen regulatorischen Vorgängen in Erscheinung tritt. Im Rahmen dieser Umgrenzung ist die Blutdruckänderung nicht ein Mittel, sondern die Konsequenz der Strömungs-

regulierung, deren Funktionsziel die Dosierung des Stromvolumens ist. Es wiederholt sich hier die Argumentierung, welche wir im zweiten Kapitel über den Blutdruck gegeben haben. Die Angriffspunkte der Kreislaufregulierung sind das Minutenvolumen des Herzens und die peripheren Widerstände. So ergibt sich die Einstellung des Druckniveaus zwangsläufig aus der Art des Zusammenspieles dieser beiden das Volum dosierenden Faktoren. Wenn sich in der Peripherie Gefäßgebiete erweitern zum Zwecke einer Verbesserung der Durchblutung des Gewebes, so fällt der Druck. Er steigt, wenn die Totalzirkulationsgröße, gemessen im Minutenvolumen des Gesamtkreislaufes, zunimmt. Wenn beide Vorgänge kombiniert sind, kann es zu großen Strömungsänderungen kommen, ohne daß das Druckniveau entsprechend verschoben wird; denn die gegensinnigen Druckverschiebungen kompensieren sich mehr oder weniger.

Unter diesem Gesichtswinkel verstehen wir, wie z. B. bei körperlicher Arbeit einmal ein Absinken des Blutdruckes gefunden werden kann, wie das Kaufmann bei Pferden sah. Wir begreifen, wie ein andermal körperliche Arbeit mit Blutdrucksteigerung verbunden ist, entsprechend den Beobachtungen von Tangl und Zuntz beim Hunde. Es steht schließlich in voller Übereinstimmung mit der gegebenen Darstellung, daß leichte Dosierung der Arbeit Senkung, und zwar bleibend oder vorübergehend, stärkere Arbeit Blutdrucksteigerung produziert. Solche gegensinnige Ausschläge erklären sich daraus, daß Änderungen des Minutenvolums und der Gesamtwiderstände des Körperkreislaufsystemes nicht zwangsläufig miteinander verbunden sind. Im großen und ganzen variieren sie sicher in gegenläufigem Sinne; zu einer regulatorischen Widerstandsherabsetzung ist eine Erhöhung der Blutzufuhr ins arterielle System assoziiert. Das Ausmaß der beiden Änderungen muß aber um so mehr auseinanderweichen, auf ein je höheres Niveau die Gesamtleistung des Zirkulationssystemes hinaufgeschraubt wird. Wir erkennen dies am besten bei dem Beispielfall, wo der Blutbedarf eines großen Gebietes — wir denken an intensive Körperarbeit — stark ansteigt. Im Bereiche des Arteriensystemes greift eine erhebliche regulatorische Ausweitung der Strombahn Platz. Die damit verbundene Vergrößerung des Füllungsvolumens muß durch eine Inhaltsverschiebung aus dem venösen in den arteriellen Stromschenkel herbeigeführt werden. Es ist dies leicht möglich, solange im weiten venösen System noch Blutreserven vorhanden sind. In dem Maße, als sie sich erschöpfen, wird die zunehmende Erweiterung der Arterien gehemmt, weil sonst die venösen Widerstände rasch in die Höhe gehen müßten. Die Widerstandsherabsetzung vermag der Vermehrung der Zirkulationsgröße nicht mehr zu folgen. Die Folge ist ein Erheben des allgemeinen Blutdruckniveaus. Parallel mit ihr, aber auf tieferer Basis, ist damit zwangsläufig eine Erhöhung des venösen Druckgefälles mit Druckanstieg in den peripheren Venen verbunden.

Natürlich haben wir uns nicht vorzustellen, daß die Begrenztheit der arteriellen Widerstandsherabsetzung sprungweise in Erscheinung tritt; sie macht sich vielmehr nach und nach geltend, d. h. der steigenden Zirkulationsgröße auf dem Fuße folgend. Unter diesem Gesichtswinkel stellt sich die Druckänderung als einen Indikator für die Gesamtzirkulationsgröße dar, d. h. bei Ausschluß der Beeinflussung des Zirkulationsapparates durch Reize, welche außerhalb des Mechanismus der Strömungsregulierung stehen. Aus

dem Gesagten geht aber auch hervor, daß keine Proportionalität besteht. Der Druckanstieg bleibt gegenüber der Erhöhung der Zirkulationsgröße weit zurück. Dies entspricht nun durchaus der Erfahrung. Ziehen wir die Schlußfolgerung aus der Einsicht in die Rolle des Blutdruckes, so lautet sie dahin, daß der Mechanismus der Regulierung des peripheren Kreislaufes einer speziellen Einrichtung zur Druckregulierung nicht bedarf. Diese steht vielmehr in Abhängigkeit von der Stromvolumenregulierung. Der Druck besitzt keine regulatorische Freiheit.

Von der Regulierbarkeit des absoluten Druckniveaus ist wohl zu unterscheiden eine Regulierung des Druckgefälles im Sinne einer Ordnung der Widerstandsverteilung entlang der Strombahn. Hierbei handelt es sich um die Äußerung von Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Abschnitten des Gefäßsystemes, deren Funktionszweck die Herbeiführung eines ökonomischen Betriebes ist. Auf diesen Punkt werden wir im Abschnitt über die Eigenreflexe des Gefäßsystemes zurückkommen.

Der Mechanismus der Reizübertragung und die Synthese des nutritiven Gefäßreflexes.

Im ersten Abschnitt dieses Kapitels haben wir die Reizqualitäten besprochen, welche bei der Auslösung regulatorischer Zirkulationsänderungen in Frage kommen. Der zweite Abschnitt hat uns mit Mitteln bekannt gemacht, durch welche eine zirkulatorische Umsteuerung herbeigeführt werden kann. Unsere jetzige Aufgabe geht dahin, zu erfahren, wie der Reiz diese Mittel einzeln oder assoziiert zur Tätigkeit ruft. Das Interesse ist also auf das Geschehen gerichtet, welches zwischen der Reizung und deren regulatorischer Auswirkung liegt.

Die direkte Wirkung des regulatorischen Reizes.

Eine primitive Vorstellung hat die Gefäßerweiterung im unzureichend durchbluteten Gewebe als eine Säure-, speziell eine Kohlensäurelähmung aufgefaßt. Es ist richtig, daß auf diese Weise ein Zirkulationseffekt herbeigeführt würde, welcher im Sinne einer Korrektur wirkt. Von einem feineren Anpassen von Blutversorgung an den Blutbedarf könnte aber keine Rede sein. Tatsächlich beweist der bereits referierte Versuch von Fleisch, daß die säuredilatierten Gefäße eine gute Ansprechbarkeit auf interkurrenten nervösen Reiz bewahren. Beim künstlich durchbluteten Froschpräparat erfolgt auch in der Phase der Säuredilatation eine prompte Verengerung, wenn der N. ischiadicus gereizt wird.

Eine interessante Theorie wurde jüngst von E. Atzler und G. Lehmann ausgesprochen. Sie gehen von der Tatsache aus, daß sie bei mit künstlicher Nährlösung durchströmtem Froschpräparat das Maximum der Durchflußmenge — also das Minimum der Gefäßkontraktion — in einem Reaktionsbereiche fanden, in welchem für das Struktureiweiß der isoelektrische Punkt liegt. Da mit diesem letzteren das Quellungsminimum zusammenfällt, kommen sie zum Schluß, daß es sich bei dieser regulatorischen Veränderung der Gefäße um Quellungserscheinungen handle. Erhöhung und Erniederung der H-Ionenkonzentration führt zu zunehmender Ionisation des Eiweißes und somit zu zunehmender Quellung. Damit würde der von verschiedenen Autoren erhobene Befund in

Übereinstimmung stehen, daß die Säuredilatation in Konstriktion umschlägt, wenn der Grad der Säuerung zu hoch wird. Die Autoren werden in ihrem Schluß, daß es sich um primäres Angreifen an den Gefäßelementen handle, dadurch bestärkt, daß selbst bei alten Froschpräparaten, bei denen schon Fäulnisgeruch wahrnehmbar war, noch Strömungsänderungen durch Verschiebung der H-Ionenkonzentration herbeigeführt werden konnten.

Dieser Interpretation können wir insofern folgen, als es sich um einen Teilfaktor handeln mag, dessen Größenordnung allerdings schwer abzuschätzen ist. Wir müssen uns aber bewußt sein, daß Eiweißquellung und Eiweißionisation nur eine Korrelation physikalisch-chemischer Zustände darstellen. Die Ionisation des Struktureiweißes könnte noch in ganz anderer Weise wirksam werden, z. B. in Form einer Rückwirkung auf die chemischen Umsetzungen in der Zelle, also als Stoffwechselreiz. Bei der Einschätzung des Zellprotoplasmas als ein dynamisches System müssen wir den Angriffspunkt von Zustandsänderungen in erster Linie in einer Gleichgewichtsstörung des dynamischen Geschehens erblicken. Eine passive Rolle des Substrates erscheint zu mechanistisch. Es kommt hinzu, daß nach allem, was wir über die Reizqualitäten erfahren haben, die Änderung der H-Ionenkonzentration doch nur ein strömungsregulierendes Agens neben andern mit vielleicht sehr differenzierter Spezifität darstellt. So werden wir darauf gelenkt, daß aktive Tonusänderungen, welche durch Stoffwechselprodukte herbeigeführt werden, der Ausdruck einer speziellen zellphysiologischen Eigenschaft sind, die Konsequenz einer Anpassung der Zellstruktur und des Zellchemismus an die speziellen physiologischen Aufgaben der kontraktilen Elemente der Gefäße. Dabei rechnen wir auch bei einer direkten Wirkung des Reizes mit dem Vorhandensein von Reizrezeptoren. Einer eingehenderen Behandlung der damit angetönten Frage muß aber die experimentelle Entscheidung vorangehen, ob überhaupt eine direkte Wirkung des regulatorischen Reizes vorkommt. Die wertvollen Untersuchungen von Stöhr, welche einen bis jetzt nicht bekannten Reichtum der peripheren Gefäße an sensiblen Nervenelementen dartun, weisen mit Nachdruck auf einen indirekten Angriffsmechanismus. Immerhin möchten wir es nicht ausschließen, daß eine direkte Empfindlichkeit der kontraktilen Elemente auf Stoffwechselprodukte besteht und diese bei den regulatorischen Veränderungen mit im Spiele sind. Es schwebt uns bei dieser Annahme der Gedanke des Persistierens einer phylogenetisch ältesten Einrichtung der Zirkulationsregulierung vor. Für eine durchgreifende Beeinflussung der Widerstandsverhältnisse wäre ein solcher Mechanismus aber durchaus ungenügend. Große Strecken der arteriellen Zuleitungsbahnen, welche einen ausgiebigen Einfluß auf den Gesamtwiderstand der einzelnen Stromschleifen haben, sind der direkten Wirkung der im Gewebe entstehenden Reizstoffe entrückt. Das Dazwischentreten von Bindegewebe, die zunehmende Dicke der Wandungen und ein gegenläufiger Diffusionsstrom, der vom arteriellen Blute nach den Geweben hingeht, lösen den für Kapillaren und die nächst angrenzenden Leitungsgefäße vorhandenen innigen Kontakt mit dem Gewebeparenchym. Ein solcher fehlt vollständig, wo der Eintritt der Arterien in das Organ noch nicht erfolgt ist. Beim Darm betrifft dies Gefäße, welche nach dem Grad der Aufteilung schon als sehr weit peripher zu rechnen sind.

Die indirekte Reizübertragung.

Die Notwendigkeit, die regulatorischen Veränderungen des Zirkulationssystemes aus dem zu durchblutenden Gewebe stromaufwärts zu tragen, wo ein großes Kontingent regulatorischer Kräfte liegt, macht ein Bindeglied zwischen Reizort und Erfolgsorgan notwendig. Dabei kann es sich allerdings um eine Übertragungsweise handeln, welche den primitivsten Reflexmechanismen entspricht. Es kann das Verbindungselement gleichzeitig der Reizaufnahme und der Erregungsleitung dienen. Es würde dies wenigstens die nächste Organisationsstufe von der direkten Empfindlichkeit der Gefäßelemente aufwärts, darstellen. Daneben kommen natürlich auch alle höheren Organisationsstufen in der nervösen Reizübertragung im Sinne von Reflexen in Frage, d. h. eine Trennung der rezeptorischen und leitenden Funktionen auf verschiedene Elemente, ohne oder mit Dazwischentreten weiterer Neurone. Untersuchungen, welche diesem Thema entsprechen, sind diejenigen von Krogh, ferner von Ebekke über die Reaktionsweise der Gefäße auf peripheren zirkumskripten Reiz. Eine histologische Ergänzung bringen die Untersuchungen von L. R. Müller und von P. G. Stöhr, welche das Vorhandensein von Ganglienzellen in der Gefäßadventitia erwiesen. Unsere Kenntnisse sind aber noch zu dürftig, als daß wir übersehen könnten, welche Reflexstufen alle in den Dienst der Zirkulationsregulierung gestellt sind. Es erscheint uns außer Zweifel, daß eine auf die Peripherie beschränkt bleibende Reizübertragung zum Teil vielleicht im Sinne von Axonreflexen vorkommt. Die von Krogh erwiesene Ausbreitung von mechanisch und chemisch produzierten Dilatationseffekten könnten als Belege dazu gedeutet werden.

Eine sehr wichtige Frage betrifft die Verbindung der ernährenden Peripherie mit dem Zentralnervensystem durch afferente Nerven. Auch hier müssen wir zuerst auf bestehende Lücken in der experimentellen Forschung hinweisen. So genau die efferenten Bahnen in ihrem Verlauf und ihrer Qualität untersucht worden sind, so viel man über die Lage der Zentren und über die Angriffsweise der Konstriktoren und der Dilatatoren diskutierte, das Thema Sensibilität des Kreislaufes wurde nur sehr selten angeschnitten.

Ein prinzipieller Nachweis von sensorischen Fasern, welche ihre Funktion in den Dienst der Kreislaufregulierung stellen, könnte man im bekannten Lovènreflex erblicken. Zentrale Reizung eines entzweigeschnittenen Nerven, z. B. des N. cruralis, führt zur Dilatation im Ausbreitungsgebiet des betreffenden Gebietes unter gleichzeitiger Konstriktion im entsprechenden Gebiet auf der anderen Seite. Die Auswertung dieser Beobachtung speziell mit Hinsicht auf die Existenz einer oder mehrerer spezifischer Kreislaufsensibilitäten ist dadurch beeinträchtigt, daß der elektrische Reiz eine Summe verschiedener Afferenzqualitäten erregt. Bei der leichten Ansprechbarkeit des Gefäßnervenapparates ist nicht abzuschätzen, worauf der beobachtete Kreislaufeffekt zu beziehen ist, auch wenn, wie das für den Lovènreflex unbedingt zuzugeben ist, die Art des zustandekommenden Effektes seiner Natur nach sehr wohl in das Schema eines nutritiven Gefäßreflexes hineinpaßt.

Zu erwähnen sind ferner die Untersuchungen von Heger über die Empfindlichkeit der Gefäße. Bei Injektionen reizender Substanzen wie Nikotin und Argentum nitricum in die Arteria cruralis eines nur noch durch Nerven mit dem

Körper zusammenhängenden Beines kommt es zu Blutdruckänderung. Die Wirkung ist daran gebunden, daß der Reizstoff bis in die Kapillaren vordringt. Nach der Anlage der Versuche ist aber sehr in Betracht zu ziehen, daß andere Sensibilitäten, z. B. diejenigen der Haut, die Brücke bilden. Jedenfalls fehlt den referierten Untersuchungen von Heger, ebenso denjenigen von Pagano, von Spalitta und Consiglio eine unmittelbare Beziehung zum nutritiven Regulationsmechanismus. Dies gilt sowohl in bezug auf die angewendeten Reize, als auch auf die hervorgerufenen Zirkulationseffekte. Nikotin, Argentum nitricum, Blausäure, Eisenzitrat sind nicht die geeigneten Substanzen, um eine spezifische Kreislaufsensibilität aufzudecken. Und Blutdruckvariationen sind zu vieldeutig, um sie im Sinne von Regulationsakten zu bewerten. Speziell der Beweisführung von F. Spalitta und M. Consiglio, welche die gesamten Innenflächen der Arterien und Venen sensorisch versorgt ansehen, können wir nicht zustimmen. Beobachtungen der letztgenannten Autoren, ferner solche von Siziliano beziehen sich auch auf den mechanischen Gefäßreiz. Wir werden auf diesen später zurückkommen. In diesen Zusammenhang gehören hingegen Beobachtungen von Latschenberger und Deahna. Sie beobachteten nämlich nach einseitiger Abklemmung einer Art. femoralis des Hundes eine mit der Dauer der Abklemmung zunehmende Blutdrucksteigerung, aber nur, wenn die Nervenverbindungen des betreffenden Beines erhalten waren. Der direkte Blutdruckeffekt war dadurch ausgeschaltet, daß im gleichen Moment, da die Abklemmung auf der einen Seite erfolgte, auf der anderen, entnervten Seite die vorher gesetzte Abklemmung behoben wurde. In der Alternative, ob es sich um einen Reiz der Anämie oder um eine Konsequenz des Druckabfalles im abgedrosselten Versorgungsgebiete handle, entschieden sich die Autoren für den letzteren Fall. Sie dachten daran, daß von den unter Druck stehenden Gefäßen depressorische Reize ausgehen, welche im zentralen Blutdruck zur Auswirkung kommen. Wegfall der entsprechenden Impulse läßt deshalb das allgemeine Druckniveau ansteigen. Zuntz nahm dagegen Stellung, indem er das Ausbleiben der Durchblutung im Sinne eines Anämiereizes als Ursache deutete. Er suchte diese Auffassung dadurch zu belegen, daß er den Blutstrom nicht an der Arterie, sondern der abführenden Vene absehnürte. Zuntz kam aber nicht zu beweiskräftigen Resultaten. Trotzdem scheint es mir außer Zweifel, daß in den Versuchen von Latschenberger und Deahna die Anhäufung der Stoffwechselprodukte tatsächlich den reizenden Faktor darstellt. Denn es steht dies in voller Übereinstimmung mit eigenen Untersuchungen, bei welchen eine mechanische Reizkomponente vollständig ausgeschlossen war, indem die Versuchsanordnung auf die Auslösung von Zirkulationseffekten durch eine qualitativ und quantitativ präzisierte Reizqualität gerichtet war.

Nach den früher referierten Untersuchungen ist es außer Zweifel, daß die Erhöhung der H-Ionenkonzentration einen physiologischen Regulationsreiz darstellt. Auf Grund dieser Erfahrung ergibt sich die Fragestellung, ob von einem zirkulatorisch abgelösten Teil der Peripherie nicht nur die bekannte Gefäßdilatation im künstlich durchströmten Gebiet, sondern auch eine Fernwirkung auf andere Abschnitte des Zirkulationssystems ausgelöst werden können, welche nach ihrem Charakter als zweckentsprechende Regulationseffekte gedeutet werden dürfen. Die konkrete Ausführung der Versuche gestaltet sich derart, daß beim Frosch der Hinterkörper bis auf die nervösen Verbindungen abgetrennt

wurde. Oberhalb der Verzweigung der Aorta in die Art. iliacae wurde eine Kanüle zur künstlichen Durchströmung eingeführt. Diese konnte aus zwei Rezipienten mit verschiedenen Nährlösungen abwechselnd gespiesen werden. Als solche dienten mit Phosphatgemischen oder mit Natriumbikarbonat gepufferte, sauerstoffgesättigte Ringerlösungen von verschiedenem H-Ionengehalt. Die einfließende Menge wurde an der Graduierung der Rezipienten kontrolliert. Als Indikator zur Feststellung des Zirkulationseffektes diente das Herz. Man hätte auch ein kollaterales Gefäßgebiet nehmen können. Das Resultat war eine außer Zweifel gestellte Beeinflussung der Herzaktion durch das zirkulatorisch losgelöste Gebiet. Bei der Umschaltung der Durchspülungsflüssigkeit von $P_H = 7{,}4$ zu 6,4 erfolgte in günstig verlaufenden Versuchen eine unverkennbare Aktivierung der Herztätigkeit. Diese gibt sich gelegentlich in einer etwas erhöhten Amplitude kund. Die Frequenz wird kaum beeinflußt, dagegen erwies sich als ein zuverlässiges Merkmal ein markanter inotroper Effekt in dem Sinne, daß die

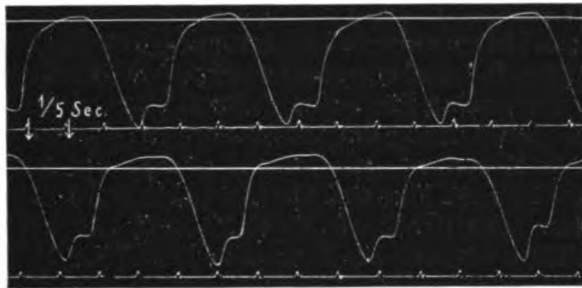


Abb. 7. Reflektorische Beeinflussung der Herztätigkeit durch Änderung der H-Ionenkonzentration der künstlichen Nährlösung der zirkulatorisch isolierten Hinterschenkel des Frosches. Obere Kurve entspricht ungefähr $P_H = 7{,}4$; untere $P_H = 6{,}4$. Man beachte in letzterem Fall die abgekürzte Überleitungszeit und den steileren Anstieg der Ventrikelsystole. Am Schluß des Anstieges befindet sich eine leichte Schleuderzacke.

Kraft, mit welcher die Herzsystole einsetzt, unter dem Einfluß höherer H-Ionenkonzentration der Nährlösung sich steigerte. Man kann dies dadurch zur Demonstration bringen, daß der Schreibhebel des in Engelmannscher Suspension arbeitenden Herzens durch ein kleines Übergewicht zum Schleuderhebel gemacht wird. Es bildet sich dann bei kräftig tätigem Herzen im Kurvenanstieg eine Schleuderzacke aus. Wenn sie hoch in der Kurve sitzt, so zeigt dies an, daß das Gewicht im ersten Anziehen der Systole hoch empor geschleudert wird. Eine mehr träge einsetzende Systole läßt die Schleuderzacke ganz vermissen oder näher dem Fußpunkt des ansteigenden Schenkels vorfinden. Zur Erläuterung sei auf die Abb. 7 verwiesen. Ein weiteres Merkmal der Beeinflussung der Herztätigkeit durch die in der Peripherie herrschende Reaktion findet man in der Verkürzung des Intervalles zwischen Vorhof- und Ventrikelsystole.

Wichtig für die Durchführung der Versuche ist ein tadellos erhaltener, nicht lange vorher eingebrachter Frosch und gute Lungenventilation. Dieselbe kann beim dezerebrierten Tier auf natürlichem Wege erfolgen oder besser durch künstliche Atmung sichergestellt sein. Jedenfalls muß das Herz im ganzen Versuch

arteriellen Aspekt bieten, so daß aus dem Gebiet des natürlich durchbluteten Oberkörpers keine störenden Impulse interkurrieren. Für die Deutung des Befundes ist es wesentlich, daß die genannten Symptome in Erscheinung treten, auch wenn keine Spur einer Reaktion von seiten des Skelettmuskelapparates beim Wechsel der Nährlösung auftritt, obgleich das Tier auf leichten sensiblen Reiz, z. B. Kneifen an einer Zehe prompt und energisch reagiert. Ein solches Verhalten widerspricht der Annahme, daß es sich bei den beschriebenen Beobachtungen um unspezifische Effekte handle. Solche treten auf, wenn die Reaktionsverschiebung als auslösender Reiz stärker dosiert wird, z. B. von $P_H = 7,4$ auf $P_H = 6,1$. Dann tritt bei normal empfindlichen Präparaten nach einer Latenzzeit gewöhnlich ein Skelettmuskeleffekt, offenbar ausgelöst durch einen Schmerzreiz, auf, welcher nun bemerkenswerterweise sehr oft von einem Vaguseffekt begleitet ist. Hernach folgt dann allerdings eine Phase kräftigster Herzaktion. Wesentlich für die Bewertung der referierten Resultate sind nun folgende Tatsachen:

Die Verschiedenheiten in der Herztätigkeit treten nicht nur beim Wechsel der Lösung auf; sie bleiben vielmehr bestehen, solange die Zirkulation auf höhere bzw. auf niedrigere H-Ionenkonzentration eingestellt ist. Der Herzeffekt ist reversibel und an demselben Tier mehrfach reproduzierbar. In einem günstigen Versuche konnte die Nährlösung 6 mal in der einen und ebenso oft in der anderen Richtung gewechselt werden, und jedesmal erfolgte die entsprechende Umstellung der Herztätigkeit. Dies sind die Argumente, welche wir als Beweis für die Existenz einer spezifischen Sensibilität mit zirkulationsregulierender Auswirkung anführen können. Die Übertragung der Versuche auf die Verhältnisse des Säugetieres bietet große Schwierigkeiten, weil die Reaktionsfähigkeit des Präparates bei künstlicher Durchblutung, eröffneter Brusthöhle, am dezerebrierten Tier ausgeführt, gewöhnlich sehr stark beeinträchtigt wird. Immerhin kamen auch hier positive Resultate zur Beobachtung [1]). Den aufgeführten experimentellen Befunden können noch gewichtige theoretische Überlegungen zur Seite gestellt werden. Der Schwerpunkt derselben liegt in der Tatsache, daß der Regulierungsapparat nicht nur bei einer Veränderung der Funktionsintensität des Parenchyms in Tätigkeit gerufen wird. Verschiebungen in den statischen Verhältnissen und kollaterale Anämie geben ebenfalls Anlaß zu einer regulatorischen Korrektur. Die sog. postanämische Hyperämie ist ein weiteres gut bekanntes Beispiel der Unabhängigkeit der Durchblutungsregulierung von der Parenchyminnervation. Wie soll in diesen Fällen der Reiz wirksam werden, wenn nicht unter Beihilfe von Reizakzeptoren, die auf die Anhäufung der Stoffwechselprodukte reagieren? Schließlich würde es aller physiologischen Erfahrung widersprechen, wenn Teile des Gesamtorganismus, welche in engster funktioneller Abhängigkeit voneinander stehen, nicht auch in entsprechendem nervösen Kontakt stünden.

Nun ist allerdings eine Möglichkeit noch in Erwägung zu ziehen, welche die Fernwirkung ohne eine „Durchblutungs- oder chemische Tiefensensibilität“ herstellen kann, nämlich im Sinne der hormonalen Reizübertragung. Es könnten in den Gebieten mit insuffizienter Durchblutung Stoffe produziert werden, welche entweder direkt auf das Herz und die Kollateralgefäßabschnitte

[1]) Die ausführliche Publikation ist in Vorbereitung.

oder aber auf die Zirkulationszentren wirken. Einer solchen Wirkungsweise entspricht die Annahme von Johannsson, daß Stoffwechselprodukte des erregten Muskels eine direkte Herzwirkung entfalten, weil motorische Akzeleration in beschränktem Ausmaß auch nach Entnervung des Herzens zur Beobachtung kommt. Auch L. Hering rechnet mit einer solchen Reizübertragung als eventuelle Komponente der Herzakzeleration bei Muskelarbeit. Die von Weber gegebene Erklärung über eine veränderte Reaktionsweise des Gefäßsystemes nach intensivster Körperarbeit tönt ebenfalls stoffliche Reizübertragung an mit den Zirkulationszentren als Angriffspunkt.

Eine sehr konkrete Fassung weist direkt den H-Ionen des Blutes die Rolle eines übertragenden Agens zu. Es entspricht dies einer von Boothby aufgestellten Hypothese, welche darin gipfelt, daß das Zentrum der Zirkulationsregulierung in analoger Weise auf H-Ionen empfindlich sei wie das Atemzentrum. Als im Dienste der Gewebeatmung könne es direkt als Teil des Atemzentrums angesprochen werden. Die aus neuester Zeit stammenden Untersuchungen von Lilijestrand, ferner von Douglas und Haldane geben die Unterlage für eine Ablehnung der erwähnten Hypothese. Wenn durch Beimischung von CO_2 zur Inspirationsluft der CO_2-Partialdruck in den Alveolen gesteigert wird, so kommt es zum bekannten Anstieg der H-Ionenkonzentration im arteriellen Blut mit konsekutiver Erhöhung der Lungenventilation. Von einer entsprechenden Steigerung des Herzminutenvolums ist aber keine Rede, selbst dann nicht, wenn das durch die Atmung geförderte Luftvolumen auf das 4—6fache des Ruhewertes anschwillt.

Es ist verständlich, daß die Experimente in diesem Sinne ausfallen mußten. Das Atmungszentrum reguliert die ventilatorischen Bedingungen des Lungenkreislaufes. Die Kontrolle des Effektes setzt zweckmäßigerweise am arteriellen Blut an, weil in ihm das Resultat der Blutventilation zum Ausdruck kommt. Damit stimmen die experimentellen Erfahrungen, wie sie speziell von Winterstein erhoben wurden, vollständig überein. Die gleiche Überlegung weist nun die Kontrolle der Gewebeventilation an einen Ort, wo eine Stauung der Dissimilationsprodukte in ihrer vollen Schärfe zum Ausdruck kommt, d. h. in das Gewebe selbst, vielleicht an die Kapillaren oder die Innenfläche der Venen, welche in ihrem Blut die Stoffwechselprodukte dem Gewebe entführen. Es wäre direkt widersinnig, wenn z. B. der Säurereiz erst seine regulatorische Wirkung entfalten könnte, wenn der Entsäuerungsprozeß in der Lunge über das Blut hinweggegangen ist, d. h. wenn der Zirkulationsreiz vom (arteriellen) Blut zu den Zentren der Kreislaufregulierung getragen würde. Für die Kontaktnahme derselben mit der Peripherie bleibt wie für die efferenten, so für die afferenten Funktionen nur die nervöse Verbindung.

Die Rolle der Kreislaufzentren und der Gefäßnerven.

Von den mannigfachen Zirkulationseffekten, welche durch Vermittlung der Zentren der Gefäß- und Herzinnervation zustande kommen, besitzen an dieser Stelle nur solche Interesse mit nutritivem Zweck. Nicht hierher gehören also die Blutdruckeffekte, welche bei Reizung der äußeren Haut oder der Schleimhäute durch Schmerz oder Tastreize ausgelöst werden. Auch die Reflexe, welche im Dienst der Wärmeregulierung stehen, sind auszuscheiden. Vielleicht

werden ihre Wege begangen, wenn das gegensätzliche Verhalten der Gefäße der Haut und des Splanchnikusgebietes in Erscheinung tritt gemäß dem Gesetz von Dastre und Morat. Wenigstens erscheint für den Wärmehaushalt eine solche reziproke Wechselbeziehung sehr zweckentsprechend.

Eine erste Frage, welche sich auf die funktionelle Hyperämie und damit auf die wesensgleichen Regulationserscheinungen bezieht, lautet dahin, ob bei deren Zustandekommen zentrale Innervation überhaupt eine Rolle spielt, sei es in Form von Konstriktionshemmung oder von Dilatatorenreizung. Es wäre dies eine Ergänzung zu den Dilatationsreizen, die im Gewebe selbst wirksam sind oder im Sinne einfacher Reflexe sich in der Peripherie abspielen. Zu dieser Frage stehen die interessanten Versuche in Beziehung, welche von Barcroft und von Asher an der Glandula submaxillaris ausgeführt wurden. Reizung an der Chorda thympani führten nicht nur zu einer intensiven Sekretion der untersuchten Drüse, sondern es kommt auch zu einem mächtigen Anschwellen des Blutstromes. Es handelt sich nun darum, ob die vermehrte Durchblutung als Folgeerscheinung der vermehrten Drüsentätigkeit oder als Beweis für eine zentrale dilatatorische Innervation aufzufassen sei. Speziell die Resultate Ashers weisen in letztgenanntem Sinn, indem die Vasodilatation auch bei vergifteten Drüsenzellen zum Vorschein kommt. Eine definitive Beantwortung der oben aufgeworfenen Frage ist aber damit nicht gegeben; denn vielleicht werden im Falle der Chordareizung Fasern getroffen, welche bei Eigenreflexen des Zirkulationsapparates, wie wir sie im letzten Kapitel kennen lernen, in Funktion treten. Die gleiche Einschränkung ist bei den Befunden von Gaskell anzulegen, welcher Autor an kuraresierten Muskeln durch Nervenreiz Vasodilatation hervorrief.

Einer besonderen Beachtung ist die auf dem Wege „antidromer Impulse" ausgelöste Vasodilatation teilhaftig geworden. Es handelt sich um die zuerst von Stricker gemachte und von Bayliss genauer analysierte Beobachtung bei Hinterwurzelreizung. Langley ist zuerst zum Schluß gekommen, daß der dilatatorische Effekt durch afferente Fasern vermittelt werde. Bayliss bestätigt dies auf experimentellem Wege. Nach dem Ausfall der Degenerationsversuche ist das trophische Zentrum in den Spinalganglien zu suchen. Der am peripheren Ende einer durchschnittenen Hinterwurzel künstlich gesetzte Reiz läuft also auf sensibler Bahn peripherwärts und findet auf irgend eine Weise an den Gefäßen seine Auswirkung. Wie man sich dies vorzustellen hat, ist bis heute nicht geklärt. Langley und auch Gaskell dachten an einen Sekundäreffekt, hervorgerufen durch das Freiwerden von Stoffwechselprodukten. Ersterer klassifiziert die in Frage stehende Fasergattung zu den „somatischen" Nerven. Bayliss bringt die afferente Leistung dieser Fasern mit der Hautinnervation in Beziehung. Den antidromen Impuls läßt er direkt am Gefäß angreifen.

Eine neue Erklärungsweise ergibt sich aus der oben gegebenen Begründung der Existenz einer nutritiven Gewebesensibilität. Wir haben uns vorzustellen, daß diese wie andere afferente Fasern durch die Hinterwurzeln in das Rückenmark einlaufen, wobei sich der zugehörige Zellkörper im Spinalganglion befindet. Es ist durchaus nicht unwahrscheinlich, daß auch die periphere Reizausbreitung entlang den Arterien ganz oder teilweise diesen Fasern überbunden ist, soweit sie auf ihrem Wege den Arterien folgen. Je nach der Stärke des Reizes dringt die Erregung nur bis zu den nächsten Internodien oder sie steigt höher hinauf

und schickt schließlich intensiv oder extensiv stark ausgeprägte Reize bis zum zentralen Nervensystem. Der antidrome Effekt erscheint dabei als eine experimentelle Auswirkung physiologischer Beziehungen leicht verständlich. Die rückwärts geschickte Erregungswelle begeht die zu den verschiedenen Internodien abzweigenden Kollateralen ebenso, wie wenn die Erregung vom physiologischen Rezeptor in der Peripherie aufwärts steigt. Diese Auslegung erscheint mir viel eher annehmbar, als die Voraussetzung von Bayliss einer physiologisch-heterogenen Funktionsweise dieser Fasern. Bei unserer Deutung haben diese dilatatorisch wirkenden Fasern mit einer efferenten Verbindung von Zentralnervensystem und Peripherie überhaupt nichts zu tun.

Die Mitwirkung der Gefäßnervenzentren an der regulatorischen Gefäßerweiterung ist nun aber selbstverständlich nicht unbedingt an die vasodilatatorischen Nerven gebunden. In gleichem Sinne wirkt eine zentrale Hemmung der Konstriktoren. Aber auch in dieser Beziehung fehlen sichere Beweise für die Existenz einer zentralen Komponente der regulatorischen Vasodilatation. Wir sind aber doch geneigt, eine solche, der kollateralen Konstriktion assoziiert, anzunehmen. Für jene führt die Reizübertragung unter allen Umständen über das Zentralnervensystem.

Eine wichtige Aufgabe erwächst dem Gefäßnervenzentrum dadurch, daß die Impulse zur Auslösung regulatorischer Reflexakte gleichzeitig aus verschiedenen Gebieten der Peripherie einlaufen. Dabei ist eine Kollision derselben unvermeidlich, speziell in Hinsicht auf die kollaterale Innervationsweise. Wenn jedes einzelne Stromgebiet eine Konstriktion der übrigen Teilgebiete der Peripherie im Sinne der reziproken Antagonisteninnervation veranlaßt, so resultiert der bereits früher beschriebene Wettstreit um das vom Herzen geförderte Blut. Es ist fast sicher, daß ein sich ergebender Antagonismus nicht in der Peripherie, d. h. am Gefäßmuskel, sondern im Gefäßnervenzentrum zum Austrag kommt. Daraus würde sich eine derartige Verteilung der Tonisierungsimpulse auf die verschiedenen Gefäßgebiete ergeben, daß der Bluthunger der Gewebe unter Einschätzung der Dignität der versorgten Gebiete überall gleichmäßig abgesättigt wird.

Wir haben im letzten Abschnitt darauf hingewiesen, daß nicht alle Stromgebiete in gleichem Maße geeignet sind, zugunsten eines anderen von ihrem Blutzufluß abzutreten. Wir kamen vielmehr dazu, im Durchblutungsbedürfnis verschiedener Organe, abgesehen vom Blutquantum, noch nach Dringlichkeit der Absättigung zu differenzieren. Als Beispiel stellten wir Gehirn- und Verdauungstraktus einander gegenüber. Es ist wohl kein Zweifel, daß hiermit die Tatsache im Zusammenhang steht, daß man bis heute umsonst auf einen Nachweis von die Gehirngefäße versorgenden Vasokonstriktoren gewartet hat. Roy und Sherrington kommen auf Grund peinlichster Kontrolle zum Schluß, daß solche Fasern nicht erwiesen sind und sie zeigen auch, daß für gelegentliche andere Befunde Sekundäreffekte verantwortlich zu machen sind. Wir begreifen ferner, daß alle Ansätze, das Koronarsystem als ein Wirkungsgebiet konstriktorischer Sympathikusfasern experimentell darzustellen, fehlschlugen. Die Dignität der Funktion des Herzens verbietet die Einbeziehung seines Zirkulationsapparates in das kollaterale Innervationssystem. Und endlich erklärt sich die Ausschließung des Pulmonalkreislaufes. Liegt doch der Zweck der konstriktorischen Innervation in der Abdrosselung des Blutstromes zum

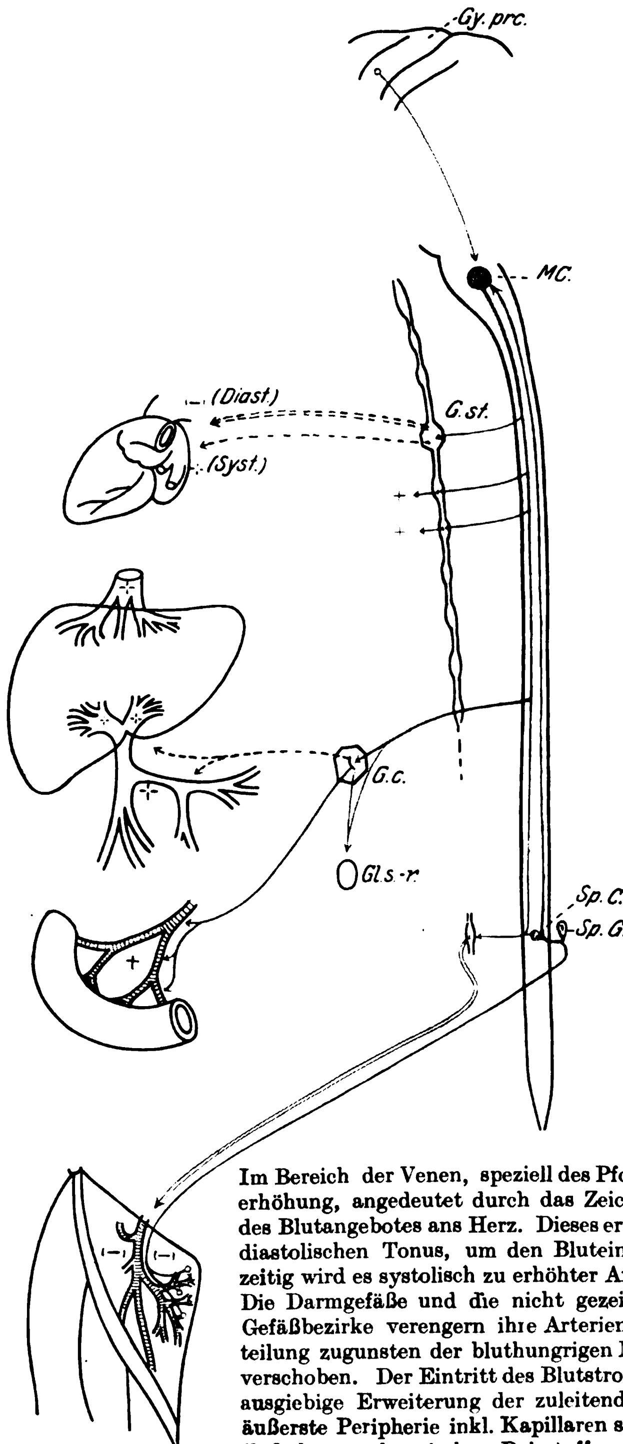


Abb. 8. Schema des nutritiven Gefäßreflexes. Es ist Steigerung des Blutbedarfes im Bereich der Oberschenkelmuskulatur angenommen. Afferente Fasern sind grün, efferente rot. Bahn der Impulse zur Regulierung der Zirkulationsgröße sind gestrichelt, zur Regulierung der Blutverteilung ausgezogen gezeichnet. Einfache Linienführung bedeutet Tonuserhöhung (+), doppelte Tonusherabsetzung (–).

Sp. G. = Spinalgangl.; Sp. C. = Spinal. Gefäßnervenzentrum; M. C. = Medul. Gefäßnervenzentrum; Gy. prc. = Gyrus praecentr.; G. st. = Gangl. stell.; G.c. = Gangl. coel.; Gl. s. r. = Glandula suprarenalis.

Durch Vermittlung der nutritiven Gewebesensibilität wird das meduläre Gefäßnervenzentrum angerufen. Eine Impulskomponente tritt in Rückenmarkshöhe direkt auf den efferenten Schenkel des Reflexbogens über. Es ist eine schwach dosierte Impulskomponente von der motorischen Zone der Hirnrinde zum Gefäßnervenzentrum im Sinne einer Mitinnervation angenommen. — Vom medullären Gefäßnervenzentrum wird der Impuls auf die verschiedenen Abschnitte des Zirkulationsapparates verteilt und deren regulatorische Mittel in Tätigkeit versetzt. Im Bereich der Venen, speziell des Pfortadersystems, erfolgt Tonuserhöhung, angedeutet durch das Zeichen +. Zweck ist Steigerung des Blutangebotes ans Herz. Dieses erfährt eine Herabsetzung seines diastolischen Tonus, um den Bluteintritt zu erleichtern. Gleichzeitig wird es systolisch zu erhöhter Arbeitsbereitschaft angeregt. — Die Darmgefäße und die nicht gezeichneten anderen kollateralen Gefäßbezirke verengern ihre Arterien. Dadurch wird die Blutverteilung zugunsten der bluthungrigen Muskulatur des Oberschenkels verschoben. Der Eintritt des Blutstroms in dieses Gebiet wird durch ausgiebige Erweiterung der zuleitenden Arterien unterstützt. Die äußerste Peripherie inkl. Kapillaren steht unter dem direkten Einfluß der regulatorischen Reizstoffe.

Zwecke der Zuleitung zu einem besonders bluthungrigen Teil der Peripherie. Dabei kommen gemäß den mechanischen Wechselbeziehungen nur die verschiedenen Stromgebiete der Peripherie in Frage, die unter sich um das vom Herzen geförderte Blut konkurrieren, also im Verhältnis der Parallelschaltung stehen. Die Ausbreitung der Gefäßverengerung auf die Lungenarterien wäre, in diesem Sinne interpretiert, zwecklos. Auf Grund dieser Tatsache werden wir dazu geführt, die konstriktorische Innervation der Gefäße direkt als anatomischen und physiologischen Ausdruck der reziproken antagonistischen Innervation im Bereiche des Gefäßmuskelapparates anzusprechen. Der Wirkungsgrad der zu einem Gefäßgebiet ziehenden Vasokonstriktoren ist das Abbild der Eignung desselben zum kollateral angreifenden Regulationsmechanismus.

An diesem Punkte setzt nun die Adrenalinwirkung ein: Diese macht sich — einfach formuliert — darin geltend, daß sie der reziproken Innervation Nachdruck verschafft. Der Erfolg ist eine Veränderung in der Aufteilung des Blutstromes zugunsten der Organe mit fehlender oder spärlicher Konstriktorenversorgung. Die Begünstigung geht zu Lasten der Strombezirke mit reichlicher konstriktorischer Innervation. Diese ertragen die Beschränkung des Blutzuflusses, weil eben der Grad der Versorgung mit konstriktorischen Fasern der Ausdruck der „Elastizität" des Blutbedarfes ist.

Das Gegenstück zu der verschiedenen Graduierung der konstriktorischen Innervation einzelner Gefäßgebiete ist die Abstufung in bezug auf deren sensorische Versorgung. Wir haben vollen Grund, anzunehmen, daß die Gewebe höchster Dignität ganz besonders rasch und vollkommen eine eingetretene Insuffizienz der Durchblutung korrigieren. So ist tatsächlich die Störung des zerebralen Kreislaufes durch Abklemmen der Karotiden als ein intensiv wirkender Zirkulationsreiz bekannt, bei welchem die Blutdrucksteigerung in keinem Verhältnis zur Größe des abgedrosselten Gebietes ist.

Als einen weiteren Ausdruck einer besonders guten sensorischen Versorgung des Gehirnes ist wohl die Tatsache aufzufassen, daß der Sauerstoffgehalt des Gehirnvenenblutes noch auffallend groß ist. Die zirkulatorischen Korrekturen setzen also ein, bevor das sonst übliche Niveau der Anhäufung von Stoffwechselprodukten im venösen Blute erreicht ist.

Es ist nicht zu bezweifeln, daß analoge Verhältnisse im Herzmuskel obwalten, d. h. daß wir auch hier eine Verdichtung von Rezeptoren der Durchblutungssensibilität haben. Störungen in der Blutzufuhr zum Herzmuskel müssen dementsprechend besonders markante reflektorische Rückwirkung auf den Kreislaufbetrieb haben, längst bevor die Ernährungsinsuffizienz mechanisch zur Auswirkung kommt. Dabei begeht die angestrebte Korrektur bei einem eventuellen Unvermögen der Koronargefäße sich entsprechend zu erweitern, notwendigerweise den Weg der kollateralen Verengerung. Blutdrucksteigerung bei Koronarsklerose, welche der zu erwartenden Insuffizienz der Herzleistung — als Folge unzureichender Ernährung des Herzens — entgegenläuft, erscheint so als Beispiel der sensorischen Kontrolle der Durchblutung des Herzmuskels. Auch die Blutdrucksteigerung bei Arteriosklerose in anderen Zirkulationsgebieten möchten wir zum mindesten im Sinne einer Wirkungskomponente als auf gleicher physiologischer Basis ruhend betrachtet wissen. Nur müssen um so größere Gebiete in Mitleidenschaft gezogen werden, je

geringer die Dignität des Gewebes und dementsprechend dessen nutritivsensorische Versorgung ist. Etwas andere Verhältnisse gelten für die nephritischen Blutdrucksteigerungen entsprechend der oben gekennzeichneten besonderen Stellung der Nieren dem Zirkulationsapparat gegenüber. Es handelt sich aber auch hier — entsprechend der Darstellung von Frey — im wesentlichen um die Auswirkung physiologischer Reflexbeziehungen.

Eine weitere Aufgabe der Kreislaufzentren und der aus denselben auslaufenden zentrifugalen Nerven ist die Innervation zur Regulierung der Gesamtzirkulationsgröße. Die mechanischen Mittel liegen, wie wir dies früher erörtert haben, zum Teil im Bereich des Venensystemes, zum Teil beim Herzen. In bezug auf die zentrale Innervation der Venen stehen wir vor einem noch fast unerschlossenen Gebiet. Die Frage ist wichtig genug, um die experimentelle Forschung auf sich zu ziehen. Aus theoretischen Gründen können wir vermuten, daß die Höhe des Spiegels der regulatorischen Reizstoffe, wie sie im Durchschnitt in sämtlichen Organen besteht, die Zirkulationsgröße bestimmt. Die Impulse werden über das Zentrum jenen Abschnitten des Zirkulationssystemes zugeführt, welche im Besitze der entsprechenden regulatorischen Kräfte sind. Im speziellen Fall würde es sich um eine Tonisierung der Venen, verbunden mit Aktivierung des Herzens handeln. Diese letztere ist im erweiterten Sinne so aufzufassen, daß einerseits die Erfassung des Blutes erleichtert, andererseits die Austreibung desselben beschleunigt wird. Durch diesen Effekt wird die in der Peripherie Platz greifende Dilatation und die kollaterale Konstriktion zum vollständigen nutritiven Zirkulationseffekt ergänzt. Zur Erläuterung sei auf die Abbildung 8 verwiesen.

Die Eigenreflexe des Zirkulationssystems.

Im Kapitel über die hämodynamischen Faktoren und ihre Wechselbeziehungen haben wir einen speziellen Abschnitt der Ökonomie des Kreislaufbetriebes gewidmet. Wir wiesen darauf hin, daß für jedes Leitungs- und Verteilungssystem ein Widerstandsoptimum existiert, dessen Merkmal bestimmte Querschnittsverteilung zwischen Stamm, Ästen und Zweigen der Äste darstellt. Mit einer einmaligen Einstellung des Gefäßsystemes auf diese optimale Querschnittsrelation ist es bei dem steten Wechsel der Durchblutungsgröße einzelner Organe natürlich nicht getan. Die an die verschiedenen Internodien gehenden Impulse zur regulatorischen Umsteuerung der Blutströmung müssen selbst wieder im Sinne optimaler Widerstandsverhältnisse dosiert sein. Die Schwierigkeit besteht darin, daß mit dem Wechsel der statischen und dynamischen Belastung der Gefäßwand auch der Wirkungsgrad der Gefäßmuskulatur sich stetig ändert, sodaß mit einem bestimmt dosierten Innervationsimpuls nicht immer dieselbe Querschnittsvariation verbunden ist. In dieser Beziehung vermag nur eine innervatorische Wechselwirkung zwischen synergistisch geordneten Internodien Ausgleich zu verschaffen. Damit bringen wir auch die von Bayliss und in neuester Zeit von K. Wachholder erwiesene lokale Reaktionsfähigkeit der Arterien auf Dehnungsreiz in Zusammenhang. Wir weichen in dieser Deutung allerdings von der Auffassung von Bayliss ab, welcher in der Spannungsreaktion der Gefäße einen Mechanismus erblickt, der die Organe vor den schädlichen Folgen kollateraler Anämie zu schützen hat: Gefäßerweiterung in

einzelnen Gebieten führt zu Druckabfall. Würden andere Gebiete nicht ihrerseits nun die Gefäße erschlaffen lassen, so wäre für sie wegen Ablenkung des Blutstromes Gefahr in Verzug. Daher die Abhängigkeit des Gefäßtonus von der Spannungsbelastung. Eine solche physiologische Auswirkung der tatsächlich vorhandenen lokalen Reaktionsfähigkeit der Arterien würde aber nur in eine regulatorische Sackgasse führen.

Es kann sich hier nicht darum handeln, den Nachweis zu führen, daß die direkte Ansprechbarkeit des Arterienrohres, verknüpft mit einer Reizübertragung auf synergistisch koordinierte Internodien, ein Mittel zur Erreichung jener optimalen Strömungsbedingung ist. Ich verweise auf die an anderer Stelle gegebenen Ausführungen. Eine ins einzelne gehende Erforschung dieser Verhältnisse stellt ein Problem dar, welches deswegen ein allgemeines biologisches Interesse erregt, weil es eine organische Einrichtung betrifft, dessen Funktionsresultat die Einregulierung auf zweckmäßigste Funktionsbedingungen ist; ferner weil dadurch ein Weg aufgezeigt wird, wie durch das Mittel der physiologischen Regulation die anatomische Gestaltung in die Bahn zweckmäßiger Form gedrängt wird. Einige Punkte sollen aber herausgegriffen werden, weil sie für gewisse experimentelle Erfahrungen die Deutung geben.

Bei der innervatorischen Wechselbeziehung der einzelnen Abschnitte des Zirkulationssystemes unter sich handelt es sich nicht um eine regulatorische Einrichtung, welche der des Stromvolumens koordiniert ist. Das primäre Postulat lautet lediglich auf Erfüllung der Durchblutungsansprüche der Peripherie. Die Ausgleichbewegung der einzelnen Internodien im Sinne eines Anschmiegens an die optimalen Verhältnisse kommt in zweiter Linie.

Durch die Volumdosierung wird ein Verhältnis von Kreislauf zu Gewebe geregelt; der Ablauf der zweiten Funktion ist gleichsam eine interne Angelegenheit des Zirkulationssystemes. Wenn wir dieses als einen Organismus im Organismus denken, so sind dabei „propriozeptive" Reize im Spiel. Im ersten Fall hingegen auf das Gefäßsystem bezogen, exterozeptive Reize.

Zu diesen Eigenreflexen gehört zweifellos der Depressorreflex. Er entspricht einem an anderer Stelle begründeten theoretischen Postulat, wenn sein adäquater Reiz nicht Dehnungszustand (der Aortenwurzel), sondern Dehnungszuwachs ist. Dabei hat man mit seinem Ansprechen nicht nur oberhalb einer gewissen Spannungsgrenze zu rechnen im Sinne eines „Ventilnerven", sondern in jedem Druckniveau. Wir halten diese Differenzierung des adäquaten Reizes für nicht unwichtig, da sie die Erklärungen zu den widersprechendsten Resultaten betreffend Dauererregung des N. depressor gibt. Der Effekt einer Durchtrennung hängt eben davon ab, ob der Blutdruck zur Zeit des Schnittes stabilisiert ist oder sich in Aufwärtsbewegung befindet. Untersuchungen, welche von Gottlieb und Magnus stammen, kommt der Wert einer Bestätigung dieses Reizmechanismus zu. Die genannten Autoren produzierten künstlich (durch Strophantininjektion) eine Blutdrucksteigerung. Sie verfolgten dabei plethysmographisch die vasomotorische Reaktion eines zirkulatorisch isolierten Beines. Mit dem zentralen Anstieg des Blutdruckes trat eine unverkennbare Vasodilatation ein, welche nach der ganzen Versuchsanordnung auf eine aktive Tonusverminderung zu beziehen ist. Es kann kein Zweifel bestehen, daß der durch Nerven vermittelte Dilatationsreiz ausgelöst ist durch den Spannungszuwachs im Bereich des allgemeinen Kreislaufgebietes. Die dynamischen Folgen

einer solchen peripheren Erweiterung entsprechen — auf den natürlichen Zusammenhang mit dem allgemeinen Kreislauf interpretiert — einem Depressoreffekt. Ein analoges Geschehen ist übrigens auch schon aus der typischen Adrenalinkurve zu erkennen. Bekanntlich ist die Druckerhebung gewöhnlich von einer Senkung unter das Ausgangsniveau gefolgt. Diese beziehen wir auf eine Überlagerung einer Depressorerregung, ausgelöst durch den Druckanstieg. Die zeitliche Verschiebung läßt den Effekt teilweise zum Ausdruck kommen. In Übereinstimmung damit erhält man nach Depressordurchschneidung höher und länger dauernde Adrenalineffekte, wie auch die dyspnoetische Blutdrucksteigerung nach Depressorausschaltung verschärft wird. Sehr wahrscheinlich ist nicht nur die Aortenwurzel als Angriffsstelle des Reizes anzusehen. Kamen doch Heger, Delezenne, ferner Pagano zum Resultat, daß auch von anderen Arterien aus auf mechanischem Wege depressorische Effekte auslösbar sind.

Pagano arbeitete dabei mit unter starkem Druck intraarteriell applizierten Injektionen von defibriniertem Blut. Die Depressorreaktion beobachtete er nach wenigen Sekunden, innerhalb welcher Zeit ein direkter mechanischer Effekt nicht in Frage kam. Eine experimentelle Beleuchtung der Bedeutung des Depressormechanismus, welche die nervöse Korrelation zwischen den einzelnen Abschnitten des Gefäßsystemes zum Ausdruck bringt, stellt die Erfahrung dar, daß nach Depressordurchschneidung Herzhypertrophie eintritt. Durch Lösung der nervösen Korrelation wird eben der den ökonomischen Betrieb des Kreislaufapparates garantierende Mechanismus unterbrochen. In vollständiger Harmonie mit dieser Auffassung steht weiter die Erfahrung, daß der Depressoreffekt von vielen anderen Zirkulationsreizen überwunden wird. Die Eigenreflexe des Gefäßsystems sind ja nicht dazu berufen, speziell gegen die nutritiven Primärreflexe zu konkurrieren, sondern sie nur ökonomisch zu modifizieren.

Zu den Eigenreflexen des Gefäßsystemes rechnen wir auch das Ansprechen des Herzvagusapparates. Der Vaguseffekt ist der Blutforderung der Peripherie entgegengesetzt. Durch ihn kommt eine Gegensätzlichkeit zum Ausdruck, welche zwischen Peripherie und Herz besteht. Wir hatten mehrfach betont, daß das Herz in seiner Funktion in den Dienst der Peripherie gestellt und somit von dieser abhängig ist. Diese Abhängigkeit hat aber ihre Grenzen. In dem Maße, als die Anforderungen wachsen und die Belastung des Zirkulationsapparates zunimmt, widerspricht die Erfüllung des Postulates dem Interesse des Kreislaufapparates selbst. Es werden deshalb den von der Peripherie kommenden, antreibenden Kräften Hemmungen entgegengesetzt werden, welche um so wirksamer in den Vordergrund treten, je höher schon die zirkulatorischen Leistungen emporgeschraubt sind. Bei Gefahr von Überlastung übernehmen die Eigenreflexe direkt die Rolle einer Schutzeinrichtung. In jedem Falle führt das Wechselspiel zu einem Ausgleich der Interessen der blutspendenden und blutzehrenden Organe. Das Resultat ist eine bestmögliche Sparung der Herzbelastung gemäß der allgemeinen Formel, daß die Eigenreflexe des Zirkulationsapparates im Dienste der Energieökonomie des Kreislaufapparates erfolgen. Die Reizqualität, welche den Vagus in Tätigkeit ruft, ist wie beim Depressor mechanischer Natur, indem es sich ja darum handelt, das mechanische Geschehen zu regulieren und zu überwachen. Der spezielle Charakter ist höchst wahrscheinlich Belastungszuwachs des Herzens und der Arterien.

Schlußwort.

Mit der Einfügung der Eigenreflexe des Zirkulationsapparates als eine der Dosierung des Stromvolumens übergelagerten Reflexschicht ist unsere Darstellung der peripheren Kreislaufregulierung zum Abschluß gekommen. Bei der großen Zahl von experimentellen Befunden, welche zu dem von uns behandelten Thema seit der Entdeckung der Gefäßinnervation bekannt geworden sind, konnte es sich nicht um eine erschöpfende Widergabe derselben handeln. Wir erachteten solches aber auch nicht als unsere Aufgabe; vielmehr galt unser Interesse dem Versuch, Einblick in Organisation und Funktionsweise der regulatorischen Einrichtungen des Zirkulationsapparates zu erhalten. Dies entspricht dem Bedürfnis nach Deutung und Ordnung des empirischen Materiales. Als Fixpunkte dienten uns einerseits die physikalischen Gesetze, welche das hämodynamische Geschehen beherrschen, andererseits die physiologischen Zwecke, zu deren Erfüllung die regulatorischen Vorgänge sich abspielen. Dabei fügte sich das empirische Material von selbst in eine Ordnung, wie sie sich aus der Verbindung von funktioneller Grundlage mit Funktionsziel ergibt.

Bei dem heutigen Stand der Forschung war nicht in bezug auf jede sich darbietende Frage eine experimentell gesicherte Stellungnahme möglich. Oft mußten wir auf bestehende Lücken hinweisen. Ich glaube richtig gehandelt zu haben, auch in diesen Fällen theoretischen Erwägungen Platz zu gewähren, nicht um experimentelle Forschung zu ersetzen, sondern im Gegenteil um zu solcher anzuregen. Es würde mich mit besonderer Genugtuung erfüllen, wenn mit einer solchen Anregung der Impuls verbunden wäre, die Beobachtungen der Pathologie des Kreislaufes in erhöhtem Maße der physiologischen Forschung zuzuführen. Kein Gebiet ist hierfür so geeignet wie das der Regulationseinrichtungen, indem uns die Kompensationserscheinungen mit Betonung die Mittel und Wege physiologischer Korrekturvorgänge aufzeigen, auf deren Boden sie entstanden sind.

II. Über Vitamine und Avitaminosen.

Von

Wilhelm Stepp-Gießen.

Mit 4 Abbildungen.

Inhalt.

Literatur.

Zusammenfassende Darstellungen.

1. Schaumann, H.: Die Ätiologie der Beriberi unter Berücksichtigung des gesamten Phosphorstoffwechsels. Beihefte z. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **14**, 1910. Beiheft 8.
2. – Die Ätiologie der Beriberi. Ebenda 18, 1914. Beiheft 6.
3. Funk, Casimir: Die Vitamine und ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie, mit besonderer Berücksichtigung der Avitaminosen: Beriberi, Skorbut. Pellagra, Rachitis. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1914.
4. Stepp, Wilhelm: Einseitige Ernährung und ihre Bedeutung für die Pathologie. Ergebn. d. inn. Med. **15**, 1917. 257.
5. Hofmeister, Franz: Über qualitativ unzureichende Ernährung. Ergebn. d. Physiol. 16. Jahrg. 1918. I. Teil. S. 1. II. Teil. S. 510.
6. Abderhalden, Emil und Heinrich Schaumann: Beitrag zur Kenntnis von den organischen Nährstoffen mit spezifischer Wirkung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **172**, 1918. 1.

7. Report on the Present State of knowledge concerning Accessory Food Factors (Vitamines). (Compiled by a Committe appointed jointly by the Lister Institute and Medical Research Committee). Med. Res. Committee. National Health Insurance. London 1919. Published by His Majesty's Stationery Office.
8. Discussion on the present position of vitamines in clinical medicine. Opening paper by F. Gowland Hopkins. Brit. med. Journ. Nr. 3109. July 31. 1920.
9. Heß, Alfred F.: The antiscorbutic Vitamine. New-York State Journ. of med. **20**, Nr. 7. 209–225. 1920.
10. Mendel, Lafayette B.: The Fat-Soluble vitamine. New-York State Journ. of med. **20**, Nr. 7. 209–225. 1920.
11. Osborne, Thomas B.: The water-soluble vitamine. New-York State Journ. of med. **20**, Nr. 7. S. 209–225. 1920.
12. Aron, Hans: Nährstoffmangel und Nährschäden. Ergebn. d. ges. Med. **3**, 125.

---

13. Abderhalden, E.: Weitere Beiträge zur Kenntnis von organischen Nahrungsstoffen mit spezifischer Wirkung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **178**, 1920. 260.
14. — Weitere Beiträge zur Kenntnis von organischen Nahrungsstoffen mit spezifischer Wirkung. 4. Mitteilung. Gaswechseluntersuchungen an mit geschliffenem Reis mit oder ohne Hefezusatz ernährten Tauben. Ebenda. **187**, 1921. 80.
15. — und E. Wertheimer: Weitere Beiträge zur Kenntnis von organischen Nahrungsstoffen mit spezifischer Wirkung. Ebenda. **192**, 1921. 174.
16. — Neuere Untersuchungen über das Wesen und die Bedeutung der Nutramine. Klin. Wochenschr. Jahrg. 1. 1922. Nr. 4. 160. Vgl. ferner die weiteren Arbeiten Abderhaldens und seiner Mitarbeiter in den Bänden des Pflügerschen Arch. f. d. ges. Physiol. 185–193.
17. Abels, Hans: Über die Rolle der Infekte beim Skorbut der Kinder und Säuglinge (Möller-Barlowsche Krankheit). Vorläufige Mitteilung. Med. Klin. Jahrg. 1919. Nr. 43. 1084.
18. Bickel, A.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Vitamine auf Verdauung und Stoffwechsel und die Theorie der Vitaminwirkung. Klin. Wochenschr. 1. Jahrg. 1922. Nr. 3. 110.
19. Böniger, M.: Die Substituierung des Chlors durch Brom im tierischen Körper. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **4**, 1907. 414.
20. — Weitere Untersuchungen über die Substituierung des Chlors durch Brom im tierischen Körper, zugleich ein Beitrag zur Frage der Permeabilität der Blutkörperchen. Ebenda **7**, 1910. 556.
21. — Die Substituierung des Chlors durch Brom im tierischen Körper. Ebenda **14**, 1913. 452.
22. Aron, Hans: Die Bedeutung von Extraktivstoffen für die Ernährung. Monatsschr. f. Kinderheilk. **13**, **Orig.** 1914/16. 359.
23. — Untersuchungen über die Beeinflussung des Wachstums durch die Ernährung. Berl. klin. Wochenschr. Jahrg. 1914. Nr. 21.
24. — Die Bedeutung von Extraktstoffen für die Ernährung II. Monatsschr. f. Kinderheilk. **15**, **Orig.** 1920. Nr. 11–12. 561.
25. — Nährstoffmangel als Krankheitsursache. Berl. klin. Wochenschr. Jahrg. 1920. Nr. 33. 773.
26. — Ansatzfördernde Wirkung von Extraktstoffen. Monatsschr. f. Kinderheilk. **2**, **Orig.** 1921. Nr. 2. 1.
27. Aschoff und Koch: Skorbut. Veröff. a. d. Geb. d. Kriegs- u. Konstitutionspathol. Jena 1919.
28. Bierich, R.: Über Skorbut. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130**, 1919. 151.
29. Bloch, C. E.: Klinische Untersuchungen über Dystrophie und Xerophthalmie bei jungen Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. **89**, 1919. 405.
30. — Journ. of Hyg. **19**, 283.
31. Daleyll, Elsie J.: Discussion on the present position of vitamines in clinical medicine. Brit. med. Journ. Nr. 3109. 1920. 147.

32. Drummond, J. C.: A study of the water-soluble accessory growth promoting substance in yeast. I—II. Biochem. Journ. 11, 1918. 255. 12, 1918. 25.
33. Edie, E. S., Evans, W. H., Moore, B., Simpson, C. C. and A. Webster: The antineuritic basis of vegetable origin in relationship to Beriberi with a method of isolation of Torulin the antineuritic. basis of yeast. Biochem. Journ. 6, 1912. 234.
34. Eijkman, C.: Eine beriberiähnliche Erkrankung der Hühner. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 148, 1897. 523.
35. — Ein Versuch zur Bekämpfung der Beriberi. Ebenda. 149, 1897. 187.
36. Falta, W. und C. F. Noeggerath: Fütterungsversuche mit künstlicher Nahrung. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. herausgegeb. v. F. Hofmeister. 7, 1905. 313.
37. Fingerling, G.: Die Bildung von organischen Phosphorverbindungen aus anorganischen Phosphaten. Biochem. Zeitschr. 38. 1912. 448.
38. Freise, E.: Der Alkoholextrakt aus Vegetabilien als Träger barlowheilender Stoffe. Monatsschr. f. Kinderheilk. 12, Orig. 1914. Nr. 12. 687.
39. — M. Goldschmidt und A. Frank: Experimentelle Beiträge zur Ätiologie der Keratomalazie. Monatsschr. f. Kinderheilk. Orig. 1915. 424.
40. — und Rupprecht: Untersuchungen über den Einfluß der Vegetabilienzufuhr auf den Kalk- und Phosphorstoffwechsel des gesunden und des rachitischen Kindes. Monatsschr. f. Kinderheilk. 19, Orig. 1920. 115.
41. Freudenberg, E.: Beitrag zur Frage des Barlow-Schutzstoffes. Monatsschr. f. Kinderheilk. 13, Orig. 1914/16. 141.
42. — und P. György: Beitrag zu den biologischen Wirkungen der akzessorischen Nährstoffe. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 37. 1061.
43. Funk, C.: On the chemical nature of the substance which cures polyneuritis in birds induced by a diet of polished rice. Journ. of physiol. 43, 1911, 395.
44. — Diät und diätetische Behandlung vom Standpunkt der Vitaminlehre. Münch. med. Wochenschr. 1913. 2614.
45. — Fortschritte der experimentellen Beriberiforschung in den Jahren 1911—1913. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 36.
46. — Results of studies on vitamine and deficiency deseases, during the years 1913 bis 1915. Biochem. Bull. 5, 1916. 304.
47. — und A. B. Macallum: Die chemischen Determinanten des Wachstums. Zeitschr. f. physiol. Chem. 92, 1914. 13.
48. — and Harry E. Dubin: The vitamine of yeast and their rôle in animal nutrition. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 19, 1921. Nr. 1. 15.
49. Fürst, W.: Weitere Beiträge zur Ätiologie des experimentellen Skorbuts der Meerschweinchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 72, 1921. 121.
50. v. Gröer, F.: Zur Frage der praktischen Bedeutung des Nährwertbegriffes nebst einigen Bemerkungen über das Fettminimum des menschlichen Säuglings. Biochem. Zeitschr. 97, 1919. 311.
51. Goldschmidt, M.: Experimenteller Beitrag zur Ätiologie der Keratomalazie. Arch. f. vgl. Ophthalmol. 71, 1911. 49.
52. Hart, E. B., H. Steenbock und N. R. Ellis: Einfluß der Ernährung auf die antiskorbutische Wirksamkeit der Milch. Journ. of biol. chem. 43, 1920. 383. Chem. Zentralbl. 91. Jahrg. 1920. 3, 750.
53. Hart, Karl: Über die experimentelle Erzeugung der Möller-Barlowschen Krankheit und ihre endgültige Identifizierung mit dem klassischen Skorbut. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 208, 1912. 367.
54. Hecht: Über den Skorbut. Würzburg. Abh. a. d. Gesamtgeb. d. prakt. Med. 11, Heft 10. Würzburg: Curt Kabitzsch.
55. Heß, Alfred F.: Infantile scurvy V, a study of its pathogenesis. Americ. Journ. of dis. of childr. 14, 1917. 337.
56. — und L. J. Unger: Scurvy VIII, factors affecting the antiscorbutic value of foods. Americ. Journ. of dis. of childr. 17, 1919. 221.
57. — — The deleterious effect of the Alkalization of Infants' food. Journ. of the Americ. med. assoc. 73, 1919. 1353.
58. — und G. C. Supplee: Relation of fodder to the antiscorbutic potency and salt content of mikl. Journ. of biol. chem. 45, 1920. Nr. 1. 229.

59. Heß, Alfred F. und E. W. Pappenheimer: The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **19**, 1921. 8.
60. — — Newer aspects of some nutritional disorders. Journ. of the Americ. med. assoc. **76**, 1921. Nr. 11. 693.
61. — und P. Gutman: The cure of infantible rickets by sunlight as demonstrated by a chemical alteration of thee blood. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **19**, 1921. 31.
62. — Newer Aspects of the rickets problem. Journ. of the Americ. med. assoc. 78, 1922. 1177.
63. Hofmeister, Franz: Zur Kenntnis der alkaloidischen Bestandteile der Reiskleie. Biochem. Zeitschr. **108**, 1920. 218.
64. — Studien über qualitative Unterernährung. 1. Mitteilung, die Rattenberiberi. Ebenda. **128**, 1922. 540.
65. Holst, Axel und Theodor Frölich: Über experimentellen Skorbut. Ein Beitrag zur Lehre vom Einfluß einer einseitigen Nahrung. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **72**, 1912. 1.
66. — — 2. Mitteilung. Weitere Untersuchungen über das Konservieren und Extrahieren des spezifischen Bestandteils der antiskorbutischen Nahrungsmittel. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **75**, 1913. 334.
67. Hopkins, F. Gowland: Analyst. **31**, 1906. 395. Zitiert nach Journ. of. physiol. **44**, 1912. 425.
68. — Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries. Journ. of physiol. **44**, 1912. 425.
69. — Discussion on the present position of vitamine in clinical medicine. Opening paper. The Brit. med. Journ. Nr. 3109. 1920. 147.
70. Jansen, W. H.: Die Ödemkrankheit. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **131**, 1920. 144.
71. Klotz, M.: Darf die Rachitis als Avitaminose bezeichnet werden? Berl. klin. Wochenschr. 1921. 475.
72. Kleinschmidt, H.: Die Verwendung von Buttermehlnahrung zur Säuglingsernährung. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 29. 673.
73. Knapp, P.: Experimenteller Beitrag zur Ernährung von Ratten mit künstlicher Nahrung und zum Zusammenhang von Ernährungsstörungen mit Erkrankungen der Konjunktiva. Zeitschr. f. exp. Pathol u. Therap. **5**, 1909. 147.
74. Langstein, L. und F. Edelstein: Die Rolle der Ergänzungsstoffe bei der Ernährung wachsender Tiere. Ernährungsversuche an jungen wachsenden Ratten. Zeitschr. f. Kinderheilk. **16**, 1917. 305. **17**, 1918. 225.
75. Maase, C. und H. Zondek: Das Kriegsödem. Berl. klin. Wochenschr. 1917. 861.
76. Mc Carrison, R.: Discussion on the present position of vitamines in clinical medicine. Brit. med. Journ. Nr. 3109. 1920.
77. Mc Collum, E. V. and M. Davis: The necessity of certain lipins in the diet during growth. Journ. of biol. chem. **15**, 1913. 167.
78. — — Observations on the isolation of the substance in butter fat which exerts stimulating affect on growth. Journ. of biol. Chem. **19**, 1914. 245.
79. — — Further observations on the physiologisch properties of the egg yolk. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **11**, 1914. 101.
80. — — Nutrition with purified food substances. Journ. of biol. chem. **20**, 1915. 641.
81. — — The influence of certain vegetable fats on growth. Journ. of biol. chem. **21**, 1915. 179.
82. — — The nature of the dietary deficiencies of rice. Journ. of biol. chem. **23**. 1915. 181.
83. — — The essential factors in the diet during growth. Journ. of biol. chem. **23**, 1915. 231.
84. — Nina Simmonds, H. T. Parson, P. G. Shipley und E. A. Park: Studies on exp. rickets I. The production of rachitis and similar diseases in the rat by deficient diets. Journ. of biol. chem. **45**, 1921. 333.
85. — — P. B. Shipley und E. A. Park: Studies on experimental rickets VIII. The production of rickets by diets low in phosphorus and fat-soluble A. Journ. of biol. chem. **47**, 1921. 507.

86. McCollum, E. V., Nina Simmonds, P. B. Shipley und E. A. Park: Studies on experimental rickets IV. Cod liver oil as contrasted with butter fat in the protection against the effects of insufficient calcium in the diet. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **18**, 1921. 175.
87. — — — — Studies on experimental rickets VI. The affects on growing rats of diets deficient in calcium. Americ. Journ. of hyg. **1**, 1921. 492.
88. Mellanby, Edward: Experim. rickets. Privy council; medical research council.) London. Published by His Majestys stationery office. 1921.
89. Meyer, L. F. und E. Nassau: Über idiopathische Blutungen in Haut und Schleimhaut bei Säuglingen und kleinen Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. **94**. 1921. 341.
90. Morawitz, P.: Über hämorrhagische Diathesen. Jahresk. f. ärztl. Fortbild. **10**. Jahrgang. 1919. Märzheft.
91. Neumann, H.: Bemerkungen zur Barlowschen Krankheit. Dtsch. med. Wochenschr. 1902. 628 u. 647.
92. — Säuglingsskorbut. Dtsch. Klinik. **7**, 1904. 341.
93. Niemann und Käthe Foth: Epidemische Grippe im Säuglingsalter. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. Nr. 27. 741.
94. Osborne, Thomas B. und Lafayette B. Mendel: The incidence of phosphatic urinary calculi in rats fed on experimental rations. Journ. of the Americ. med. assoc. **69**, 1917. 32.
95. — — Nutritive factors in animal tissues. I. Journ. of biol. chem. **32**, 1917. 309.
96. — — Nutritive factors in animal tissues. II. Ebenda. **34**, 1918. 17.
97. — — The inorganic. elements in nutrition. Ebenda. **34**, 1918. 131.
98. — — The vitamines in green foods. Ebenda. **37**, 1919. 187.
99. — — Nutritive factors in plant tissues II. The distribution of water-soluble vitamine. Preliminary Report. Ebenda. **39**, 1919. 29.
100. — and Alfred J. Wakemann: Extraction and concentration of the water-soluble vitamine from brewers yeast. Ebenda. **40**, 1919. 383.
101. — and Lafayette B. Mendel: Milk as a source of water-soluble vitamine II. Ebenda. **41**, 1920. 515.
102. — — Nutritive factors in plant tissues. III. Further observation on the distribution of water-soluble vitamine. Ebenda. **41**, 1920. 451.
103. — — Nutritive factors in plant tissues. IV. Fat-soluble vitamine. Ebenda. **41**, 1920. 549.
104. — — The occurrence of water-soluble vitamine in some common fruits. Ebenda. **42**, 1920. 465.
105. — — Growth on diets poor in true fats. Ebenda. **45**, 1920. 145.
106. — — A critique of experiments with diets free from fat-soluble vitamine. Ebenda. **45**, 1921. 277.
107. — and Charles S. Leavenworth: The effect of alkali on the efficiency of the water-soluble vitamine B. Journ. of biol. chem. **45**, 1921. 423.
108. — and Lafayette B. Mendel: Ophthalmia and Diet. Journ. of the Americ. med. assoc. **76**, 1921. 905.
109. Oseki: Untersuchungen über qualitativ unzureichende Ernährung. Biochem. Zeitschr. **65**, 1914. 158.
110. Pfaundler, M. und L. v. Seth: Zur Systematik der Blutungsübel im Kindesalter. Zeitschr. f. Kinderheilk. **Orig. 19**, 1919. 225.
111. Rietschel, H.: Über die Ernährung der Säuglinge mit Milchfettmischungen. Med. Klinik. 1919. Nr. 46. 1161.
112. Salle, V. und M. Rosenberg: Über Skorbut. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **19**, 1920. 31.
113. Schittenhelm, A. und H. Schlecht: Die Ödemkrankheit. Berlin 1919.
114. Shipley, P. G., E. A. Park, E. V. McCollum, Nina Simmonds and H. T. Parson: Studies on exp. rickets II. The effect of cod liver oil administrated to rats with exp. rickets. Journ. of biol. chem. **45**, 1921. 343.
115. — — — — Studies on exper. rickets III. A pathol. condition bearing fundamental resemblances to rickets of the human being resulting from diets low in phosphorus and fat-soluble A. The phosphate ion in its prevention. Bull. of the Johns Hopkins hosp. **32**, 1921. 160.

116. Shipley, P. G., E. A Park, E. V. McCollum, Nina Simmonds and H. T. Parson: Studies on experimental rickets V. The production of rickets by means of a diet faulty in only two respects. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **18**, 1921. 277.

117. — — — — Studies on experimental rickets VII. Americ. Journ. of hyg. **1**, 1921. 512.

118. Stepp, Wilhelm: Versuche über Fütterung mit lipoidfreier Nahrung. Biochem. Zeitschr. **22**, 1909. 452.

119. — Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Lipoide für die Ernährung. Zeitschr. f. Biol. **57**, 1911. 135.

120. — Experimente über die Einwirkung langdauernden Kochens auf lebenswichtige Nahrungslipoide. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1912. 610.

121. — Weitere Untersuchungen über die Unentbehrlichkeit der Lipoide für das Leben. (Über die Hitzezerstörbarkeit lebenswichtiger Lipoide in der Nahrung.) Zeitschr. f. Biol. **59**, 1912. 366.

122. — Fortgesetzte Untersuchungen über die Unentbehrlichkeit der Lipoide für das Leben. (Über das Verhalten der lebenswichtigeren Stoffe zu den Lipoidextraktionsmitteln.) Zeitschr. f. Biol. **62**, 1913. 405.

123. — Über lipoidfreie Ernährung und ihre Beziehungen zu Beriberi und Skorbut. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 18.

124. — Zur Frage der synthetischen Fähigkeiten des Tierkörpers. Zeitschr. f. Biol. **66**, 1916. 350.

125. — Ist die durch Lipoidhunger bedingte Ernährungskrankheit identisch mit Beriberi? Zeitschr. f. Biol. **66**, 1916. 339.

126. — Die Lipoide als unentbehrliche Bestandteile der Nahrung. Weitere Untersuchungen. Zeitschr. f. Biol. **66**, 1916. 365.

127. — Über Versuche mit lipoidfreier Ernährung an Ratten und Hunden. Zugleich ein Beitrag zur Wirkung des Beriberischutzstoffes. Zeitschr. f. Biol. **69**, 1919. 495.

128. — Beobachtungen über den Cholesteringehalt des Blutes und der Galle bei lipoidfrei ernährten Tieren. Zeitschr. f. Biol. **69**, 1919. 514.

129. — Die Lipoide in ihrer Bedeutung als akzessorische Nährstoffe. Med. Klinik. 1920. Nr. 3.

130. — Die Bedeutung der akzessorischen Nährstoffe. Referat, erstattet in der gemeinschaftl. Sitzung d. Abteilg. f. Physiol., Pathol., Inn. Med. u. Kinderheilk. d. 86. Versammlg. dtsch. Naturforscher u. Ärzte in Bad Nauheim Sept. 1920. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 18. Jahrg. 1921. 95 u. 124.

131. — Zur Frage der Verwertung der Trockenmilch vom Standpunkte der Vitaminlehre aus. Med. Klinik. 1921. Nr. 10. 287.

132. — Über Vitamine und Avitaminosen in ihren besonderen Beziehungen zur Augenheilkunde. Zentralbl. f. d. ges. Ophthalmol. u. ihre Grenzgebiete. **6**, Heft 9. 1921. 369.

133. — Über den derzeitigen Stand der Vitaminlehre mit besonderer Berücksichtigung ihrer Bedeutung für die klinische Medizin. Klin. Wochenschr. 1. Jahrg. 1922. 881 u. 931.

134. Suzuki, U., T. Shimamura und S. Odake: Über Oryzanin, einen Bestandteil der Reiskleie und seine physiologische Bedeutung. Biochem. Zeitschr. **48**. 1912, 89.

135. Teruuchi, Y.: Mitteilung III über die medizinisch-chemische Untersuchung der Kakkekrankheit. Mitteilung der Beriberistudienkommission Tokio. 327. 1911. Zitiert nach Hofmeister, dieses Literaturverzeichnis Nr. 5.

136. Tocer, Frances M.: The effect on the guinea-pig of deprivation of Vitamin A and of the antiscorbutic factor, with special reference to the condition of the costochondral junctions of the ribs. Journ. of path. und bacteriol. **24**, 1921. 306. Zitiert nach Ber. f. d. ges. Physiol. **10**, Heft 5/6. 1922. 391.

137. Uhlmann, Fr.: Beitrag zur Pharmakologie der Vitamine. Zeitschr. f. Biol. **68**, 1918. 419 u. 457.

138. Umber: Skorbutgefahr für die großstädtische Bevölkerung! Med. Klinik. 1922. Nr. 27. 851.

139. v. Voit, C.: Handbuch der Physiologie. Herausgegeben von Hermann. **6**, Teil 1. Leipzig 1881.

Vorbemerkungen.

Die Vitaminforschung hat in den letzten Jahren einen geradezu gewaltigen Aufschwung genommen, die Literatur ist in einem Maße angewachsen, daß sie auch von dem auf diesem Gebiete Arbeitenden nur mit Mühe verfolgt werden kann. Der Schwerpunkt der Forschung hat sich fast ganz nach Amerika und England verlegt. In England hat man in weitesten Kreisen die Bedeutung der neuen Forschungen für die Frage der Volksernährung erkannt und in großzügiger Weise eine besondere Kommission zum Studium der akzessorischen Nährstoffe eingesetzt (Committee on accessory food factors), die einen eingehenden Bericht im Jahre 1919 verfaßte (Report on the present state of knowledge concerning accessory food factors (Vitamines), Med. Research Comm., Nat. health insurance, Special report Series, No. 38, London 1919) [7]. In den letzten Jahren scheint auch in Deutschland das Interesse für das neue Arbeitsgebiet zu erstarken. Und so bin ich der Aufforderung der Redaktion, einen Überblick über die Vitaminlehre zu geben, gerne gefolgt. Als ich vor 6 Jahren für die Ergebnisse das gleiche Thema in einem etwas weiteren Rahmen zu behandeln hatte (4) — der Rahmen mußte damals weiter gehalten werden, da für vieles die Zugehörigkeit zum Vitamingebiet damals noch nicht so fest stand, wie das heute der Fall ist —, waren die Schwierigkeiten für die Anordnung des Stoffes ungleich größer als heute. Heute liegen die Schwierigkeiten in der Auswahl des Stoffes. Bei der Fülle des vorliegenden Materials wird wohl niemand eine eingehende Berücksichtigung der gesamten Literatur erwarten, geschweige denn verlangen. Ich legte größeres Gewicht auf eine abgerundete, das Wesentlichste hervortretenlassende Darstellung, als auf eine lückenlose Übersicht. Schließlich sei noch betont, daß ich überall und immer den Standpunkt des modernen physiologisch denkenden Klinikers zu vertreten mich bemüht habe, und daß daher vieles biologisch Interessante, was dem klinischen Denken jedoch ferner lag, aus der Besprechung ausgeschieden werden mußte.

Einleitung.

Der Begriff Nährstoff ist zuerst von C. v. Voit (139) scharf gefaßt worden. Voit verstand unter Nährstoffen alle diejenigen Stoffe, die einen für die Zusammensetzung des Körpers wichtigen Stoff zum Ansatz bringen oder dessen Abgabe verhüten oder vermindern, und er teilte sie ein in anorganische, zu denen er das Wasser und die Salze rechnete, und in organische, bei denen er stickstoffhaltige und stickstofffreie unterschied. Überall in der Natur, im Tier- wie im Pflanzenreich, begegnen wir den drei bekannten Stoffgruppen, den Eiweißkörpern, den Fetten und den Kohlehydraten neben Wasser und anorganischen Salzen. Die Tatsache, daß in erster Linie aus diesen Substanzen die Gewebe des Tier- und Pflanzenkörpers zusammengesetzt sind, führte dazu, daß beim Aufbau der Lehre vom Stoffwechsel und von der Ernährung die Aufmerksamkeit fast ausschließlich ihnen, den sogenannten Hauptnährstoffen, zugewandt war. Lange Zeit hat man sich nicht genügend klar die Tatsache vor Augen geführt (bzw. nicht die entsprechenden Folgerungen daraus gezogen), daß die genannten Nährstoffe so gut wie niemals in chemisch reiner Form in der Natur vorkommen, und daß bei allen Versuchen, bei denen die Bedeutung dieser oder jener Nährstoffgruppe untersucht werden sollte, neben den zu prüfenden Körpern immer

noch eine Unzahl anderer organischer Verbindungen mitverfüttert wurde, über deren Wirkung man zwar nichts Näheres wußte, die aber nichtsdestoweniger von Bedeutung für das Ergebnis sein konnten. Schon Carl v. Voit hat diesen Mangel empfunden und das klar zum Ausdruck gebracht [1]).

Allgemeiner Teil.

Kritische Betrachtungen zur Methodik der Versuche über die Unentbehrlichkeit der einzelnen Nährstoffe.

Versuche, in denen man, entsprechend den schon von Voit geäußerten Gedanken Tiere mit einem Gemenge reinster Nahrungstsoffe ernährte, wurden schon vor mehreren Jahrzehnten in beträchtlicher Zahl unternommen. Sie führten indessen nicht zu eindeutigen Ergebnissen, da sie häufig infolge einer sehr bald sich geltend machenden Nahrungsverweigerung nur über verhältnismäßig kurze Zeitspannen durchgeführt werden konnten. Die Ursache der Nahrungsverweigerung war nicht so ohne weiteres ersichtlich. In erster Linie hatte man natürlich an die Möglichkeit zu denken, daß den Tieren das Futter zu wenig schmackhaft und zu eintönig sei. Zu dieser Frage hat sich in letzter Zeit Franz Hofmeister (5) ausführlich geäußert. Er wies zunächst darauf hin, daß es viele Beispiele in der Natur gäbe, wo eine durchaus einförmige Nahrung während des ganzen Lebens ohne Schaden für die Generation selbst oder ihre Nachkommenschaft aufgenommen wird. Die bei einförmiger Ernährung sich häufig einstellende Nahrungsverweigerung hat nach Hofmeister andere Ursachen. Wie er sich wörtlich ausdrückt, „liegt eine Störung der das Hungergefühl vermittelnden Funktionen vor, und da diese Störung ebensogut durch ein Zuviel wie durch ein Zuwenig an einem bestimmten Nährstoff zustande kommt, erscheint sie einmal als Folge einer Intoxikation, das andere Mal einer Insuffizienz. Daß es sich im Falle der Insuffizienz nicht etwa um eine durch einseitige Inanspruchnahme erzeugte Übermüdung der Geschmacksorgane handelt, worauf man vielleicht das Abgegessensein beziehen könnte, läßt sich in bestimmten Fällen leicht nachweisen. So werden Tauben, die nach etwa 20 Tagen den vorgesetzten, geschliffenen Reis verschmähen, durch intramuskuläre Injektion einer verschwindend geringen Menge Reiskleie- oder Hefeextrakt rasch dazu gebracht, das vorher abgelehnte Futter tagelang wieder mit größtem Appetit zu verzehren".

Die Nahrungsverweigerung, die übrigens durchaus nicht für den Mangel eines bestimmten Nährstoffes charakteristisch ist, sondern bei den verschiedensten Formen von qualitativ unzureichender Ernährung zur Beobachtung kommt, fehlt manchmal lange Zeit hindurch. Tritt sie sehr frühzeitig auf, so gehen die Tiere unter dem Bilde der einfachen Inanition zugrunde.

Die hier erwähnten Schwierigkeiten konnten zu einem Teile überwunden werden durch Verwendung der sogenannten eiweißfreien Milch [2]) nach Thomas

[1]) Siehe bei Stepp (7), S. 264.

[2]) Die „eiweißfreie" Milch wurde in der folgenden Weise hergestellt: Magermilch wurde durch Säurezusatz gefällt, das Kasein durch Filtrieren entfernt, dann wurde neutralisiert, aufgekocht und wieder filtriert; das Filtrat wurde alsdann bei 70° zur Trockne gebracht

B. Osborne und Lafayette B. Mendel[1]). Nun entspricht freilich eine Nahrung, die neben den weitgehend gereinigten Nährstoffen noch derartige eiweißfreie Milch enthält, durchaus nicht den Anforderungen nach einem aus reinsten Nährstoffen zusammengesetzten Futter; indessen war es möglich, mit Hilfe dieser Versuchsanordnungen wichtige Aufschlüsse über die biologische Wertigkeit der einzelnen Eiweißkörper zu erhalten. Der weitere Versuch, die eiweißfreie Milch durch ein analoges künstliches Gemenge zu ersetzen, führte dann zu weiteren für das ganze Ernährungsgebiet wichtigen Folgerungen, von denen später die Rede sein wird.

Noch eine ganze Reihe von anderen Gesichtspunkten muß berücksichtigt werden, wenn man beweiskräftige Versuche anstellen will; es sollen nur ein paar genannt werden.

Es ist selbstverständlich, daß die verfütterten Nährstoffe den Verdauungssäften zugänglich sein müssen, worauf in früheren Versuchen nicht immer geachtet wurde.

Es muß weiter darauf gesehen werden, daß die Tiere richtig gepflegt werden. Ratten und Mäuse beispielsweise sind außerordentlich empfindlich gegen stärkere Temperaturschwankungen.

Doch macht die Erfüllung dieser und einiger anderer heutzutage meist berücksichtigter Forderungen[2]) für die Durchführung von Ernährungsversuchen keine besonderen Schwierigkeiten.

Die bekannten Hauptnährstoffe.

Anorganische Substanzen.

Da der Organismus dauernd in seinen Exkreten Mineralsubstanzen verliert, die er zur Aufrechterhaltung der Zusammensetzung der Gewebe und Gewebsflüssigkeiten benötigt, so muß entsprechender Ersatz in der Nahrung zugeführt werden, wenn nicht krankhafte Störungen sich geltend machen sollen. Freilich, der Mangel wird zu verschieden früher Zeit und in verschiedenem Maße in die Erscheinung treten, je nach dem Verbrauch, nach der Größe des im Körper vorhandenen Vorrats und schließlich nach der Wichtigkeit, die dem betreffenden Stoff für bestimmte Organfunktionen zukommt. Sicherlich liegt das Minimum für die einzelnen anorganischen Stoffe bei ganz verschiedenen Werten, über die bis jetzt nur sehr wenig Bestimmtes bekannt ist. Bei einzelnen anorganischen Verbindungen, wie beim Kalk, bei der Phosphorsäure, der Schwefelsäure u. a., geht die Ausscheidung auch bei vollkommen ungenügender Aufnahme ziemlich unverändert weiter. Bei anderen wieder, wie beim Eisen und beim Chlor, sinkt bei ungenügendem Angebot die Ausfuhr auf minimale Spuren oder sie erlischt ganz. Wenn jedoch, wie das für den Phosphor und den Kalk gilt, große Vorräte im Körper vorhanden sind (in den Knochen), so wird trotz ungenügender Zufuhr und dauerndem Verluste an diesen Substanzen es sehr lange dauern, bis Störungen auftreten. Ja es kann sogar — und das ist der Fall

und gepulvert. Das Pulver enthielt neben dem gesamten Milchzucker die Salze, dann die zur Fällung des Kaseins verwendete Salzsäure, außerdem fand sich noch eine kleine Menge N-haltiger Substanz.

[1]) Siehe bei Stepp (4), S. 274–275.

[2]) Vgl. Stepp (4), S. 290–293.

beim Eisen — der spezifische Mangel sich erst in den folgenden Generationen geltend machen. Das, was hier vom Phosphor und Kalk gesagt wurde, betrifft allerdings nur den ausgewachsenen Organismus. Bei jungen, stark wachsenden Tieren scheinen die Verhältnisse nach neuen, sehr sorgfältig durchgeführten Untersuchungen von Osborne und Mendel (97) ganz anders zu liegen. Junge Ratten hören bei sehr geringem Angebot an Phosphor und Kalk in der Nahrung sofort zu wachsen auf. Sie nehmen das Wachstum dagegen in dem Augenblicke wieder auf, in dem der fehlende Stoff in der Nahrung wieder ersetzt wird.

Von Wichtigkeit für einen normalen Ablauf des Ernährungsvorgangs scheint dann weiter die Form zu sein, in der die betreffende Verbindung in der Nahrung anwesend ist. Ist sie beispielsweise vollkommen unlöslich (und kommt auch etwa keine Lösung in kolloidaler Form in Frage), so verläßt sie unter Umständen den Magen- und Darmkanal ebenso, wie sie ihn betreten hat. Und das gleiche gilt für Verbindungen, die zwar in löslicher Form aufgenommen werden, jedoch im Darm in einen unlöslichen Körper übergehen. Übrigens sind die hier angedeuteten Fragen bei weitem noch nicht ganz spruchreif.

Organische Stoffe.

Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den anorganischen Stoffen besteht bei den organischen Körpern die Möglichkeit, daß sie vom Organismus selbst aufgebaut werden. Zweifellos trifft das für eine ganze Reihe von Substanzen zu, wenn auch mit der Feststellung, daß eine bestimmte Synthese möglich ist, noch nichts über den Umfang ausgesagt ist, in dem sie ausgeführt werden kann. Daß der Tierkörper im großen Maßstabe komplizierte Substanzen aus den einfachsten Bausteinen dauernd aufbaut, lehrt ja schon ein Blick auf die verschiedenen Eiweißkörper, aus denen der Organismus der einzelnen Tiergattungen und Tierarten zusammengesetzt ist. Aus ein und demselben Material, das mit der Nahrung zugeführt wird, entstehen in ihrer Zusammensetzung weit von einander abweichende Gewebe.

Schon seit C. v. Voit ist es bekannt, daß bei einem bestimmten quantitativen Verhältnis der Hauptnährstoffe zueinander der Ernährungsvorgang sich in einer für den Menschen und das Tier besten Form vollzieht. Immerhin ist eine weitgehende Variation in der Beteiligung von Eiweiß, Fett und Kohlehydraten an der Kalorienzufuhr ohne eine Schädigung des Gesamtorganismus möglich. Wesentlich anders gestaltet sich dagegen der Ernährungsvorgang, sobald man einen der Hauptnährstoffe vollkommen aus der Ernährung ausschaltet.

Eiweiß. Am längsten bekannt und am genauesten studiert ist in dieser Richtung das Eiweiß. Die Frage des Eiweißminimums unter den verschiedensten Bedingungen des Lebens hat in der Lehre vom Stoffwechsel und in der Ernährung von jeher eine große Rolle gespielt und spielt sie noch heute. Eine bedeutungsvolle Wendung nahm die Erforschung dieser Frage, als man sein Augenmerk dem Aufbau der einzelnen Eiweißkörper zuwandte und die biologische Wertigkeit der verschiedenen Proteine im Hinblick auf ihren Gehalt an den einzelnen Aminosäuren miteinander verglich. Besonders nachdem Osborne und Mendel [1]) gezeigt hatten, daß eine aus reinsten Nahrungsstoffen zusammengesetztes Futter durch Zufügung „eiweißfreier“ Milch zur Dauerernährung von Ratten

[1]) Siehe Stepp (4).

geeignet wird, war es möglich, solche Versuche im großen Maßstabe durchzuführen. Das Ergebnis sehr zahlreicher, von englischen und amerikanischen Forschern ausgeführten Arbeiten ist die Feststellung, daß die einzelnen Eiweißkörper einander durchaus nicht gleichwertig sind, daß vielmehr die Brauchbarkeit eines Proteins als „Nahrungseiweiß" bestimmt wird durch die Art und die Menge der Aminosäuren, die an seinem Aufbau beteiligt sind. Es kommt, wie wir jetzt wissen, nicht so sehr darauf an, daß dem Organismus überhaupt eine bestimmte Menge Eiweiß (oder die in ihm enthaltenen Aminosäuren) gereicht wird, als vielmehr darauf, daß er gewisse Aminosäuren, die er selbst nicht zu bilden vermag, in ausreichender Menge erhält. Zu diesen gehören die Aminosäuren mit der zyklischen Gruppe (Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan), dann der Träger des nicht oxydierten Schwefels, das Zystin, für den wachsenden Organismus ferner das Lysin.

Wie man sieht, wird aus der Eiweißfrage allmählich eine Frage der Aminosäuren und beim Studium des Eiweißminimums wird in Zukunft das Minimum an den einzelnen unentbehrlichen Aminosäuren den Ausschlag geben. Übrigens ist die Frage nach der Bedeutung der verschiedenen Aminosäuren durchaus noch nicht restlos geklärt.

Kohlehydrate und Fette. Ob die Ernährung bei völliger Ausschaltung von Kohlehydraten oder Fetten auf die Dauer befriedigend aufrecht erhalten werden kann, darüber ist noch nichts Sicheres bekannt.

Für den Hund ist durch die Untersuchungen Pflügers erwiesen, daß er mit Fleisch allein [also unter Ausschluß der Kohlehydrate [1])] wochenlang munter erhalten werden kann; freilich zu erheblichem Gewichtsverlust kommt es dabei immer. Für den menschlichen Säugling müssen die Kohlehydrate als unentbehrliche Nährstoffe betrachtet werden. Daß beim Erwachsenen eine fast kohlehydratfreie Ernährung längere Zeit ohne Störung vertragen wird, ist durch unsere Erfahrungen aus der Diätetik bei Diabetikern hinreichend bekannt. Freilich entwickelt sich dabei stets eine Azidosis, doch erreicht diese selten bedrohliche Grade.

Die Frage einer Ernährung unter vollkommenem Ausschluß der Fette ist heute noch nicht nach allen Richtungen hin befriedigend geklärt. Unter fettfreier Ernährung versteht man gewöhnlich eine Nahrung, die nicht nur frei von den eigentlichen Fetten, sondern auch völlig frei von allen denjenigen Stoffen ist, die gewöhnlich als Begleitsubstanzen der Neutralfette anzutreffen sind. An Tieren wurden solche Versuche zuerst von W. Stepp (118, 119) ausgeführt, der ein durch erschöpfende Extraktion mit Alkohol und Äther behandeltes Futter verwendete. Diese Untersuchungen, auf die später ausführlich einzugehen sein wird, führten zur Entdeckung der Unentbehrlichkeit gewisser lipoider (fettlöslicher) Stoffe, sie konnten aber keinen ganz sicheren Aufschluß darüber geben, ob nicht vielleicht doch kleinste Mengen von Neutralfetten oder deren Spaltungsprodukten für den normalen Ablauf der Verdauungsvorgänge notwendig sind. Bezüglich der Verhältnisse am Menschen sind einige Studien von F. v. Gröer an Säuglingen unternommen

[1]) Es ist freilich auch hier zu bedenken, daß das Fleisch kaum jemals ganz glykogenfrei zu bekommen ist (Pflüger).

worden (50). Die v. Gröerschen Versuche können allerdings nicht als voll beweiskräftig angesprochen werden; denn einmal ist die Zeitdauer der Versuche — ein halbes Jahr — nicht ausreichend, um sichere Schlußfolgerungen zu ermöglichen, und dann kann die zu dem Versuch benutzte scharf auszentrifugierte Milch nicht als völlig fettfrei angesprochen werden; in der Tat fanden sich in ihr immer noch 0,01 % Fett. Überdies zeigte sich bei beiden Kindern im Laufe des Versuchs eine Störung des Wachstums, die von v. Gröer allerdings auf eine interkurrente Erkrankung bezogen wurde. Der Verdacht ist jedoch nicht von der Hand zu weisen, daß der Wachstumsstillstand ähnlich zu bewerten sein dürfte wie in den entsprechenden Experimenten am Tier.

Die akzessorischen Nährstoffe.

Die schon in früherer Zeit unternommenen Versuche, Tiere mit einem nur reinste Nährstoffe enthaltenden Futter am Leben zu erhalten, hatten, wie schon betont wurde, alle mit einem Fehlschlag geendet. In einer kritischen Betrachtung der Methodik solcher Versuche hatten wir die Punkte hervorgehoben, die bei der Anstellung der Experimente sorgfältige Beachtung verdienen, weil sie das Ergebnis entscheidend beeinflussen können. Die in späterer Zeit ausgeführten Untersuchungen, bei denen man mit der größten Sorgfalt zu Werke ging und alle Fehlerquellen berücksichtigte, führten indessen zu keinem besseren Erfolge. Die ganze Entwicklung drängte also zu der Frage, ob neben den bekannten Hauptnährstoffen noch andere bis dahin unbekannte Bestandteile einer natürlichen Nahrung für Wachstum und Erhaltung des Lebens unentbehrlich sind. Es ist das große Verdienst von F. Gowland Hopkins, als erster die Wichtigkeit dieser Frage erkannt zu haben. Die ersten Mitteilungen, in denen dieser Gedanke auftritt, wurden von Hopkins bereits im Jahre 1906 gemacht[1]). Er schrieb damals im Analyst (67) die folgenden Worte:

„But, further, no animal can live upon a mixture of pure protein, fat, and carbohydrate, and even when the necessary inorganic material is carefully supplied the animal still cannot flourish. The animal body is adjusted to live either upon plant tissues or the tissues of other animals, and these contain countless substances other than the proteins, carbohydrates, and fats. Physiological evolution, I believe, has made some of these well-nigh as essential as are the basal constituents of diet, lecithin, for instance, has been repeatedly shown to have a marked influence upon nutrition, and this just happens to be something already familiar, and a substance that happens to have been tried. The field is almost unexplored; only is it certain that there are many minor factors in all diets, of which the body takes account. In dieseases such as rickets, and particularly in scurvy, we have had for long years knowledge of a dietetic factor; but though we know how to benefit these conditions empirically, the real errors in the diet are to this day quite obscure. They are, however, certainly of the kind which comprises these minimal qualitative factors that I am considering. Scurvy and rickets are conditions so severe that they force themselves upon our attention; but many other nutritive errors affect the health

[1]) Die Ausführungen Hopkins im Analyst blieben weiten Kreisen unbekannt. Erst als Hopkins in seiner späteren großen Arbeit (68) aus dem Jahre 1912 sie noch einmal im Wortlaut brachte, fanden sie die ihnen zukommende Beachtung.

of individuals to a degree most important to themselves, and some of them depend upon unsuspected dietetic factors."

Etwas später — im Jahre 1909 — stellte W. Stepp (118) Ernährungsversuche mit einem Futter an, das durch Extraktion mit Alkohol und Äther von allen Fetten und fettähnlichen Substanzen (Lipoiden) befreit war. In einer zweiten Arbeit aus dem Jahre 1911 konnte Stepp (119) an der Hand weiterer umfassender Untersuchungen die gewonnenen Ergebnisse bestätigen und erweitern. Kurze Zeit später — im Jahre 1912 — veröffentlichte Hopkins (68) die Ergebnisse eingehender Studien über Fütterung mit einer künstlich zusammengesetzten Nahrung. Er konnte darin die Mitteilungen Stepps voll und ganz bestätigen. Wiederum ein Jahr später (1913) berichteten Osborne und Mendel[1]) über die Ergebnisse ihrer weiteren Forschungen mit künstlichen Nahrungsgemischen und teilten mit, daß diese Gemenge zwar, wie an einer früheren Stelle bereits bemerkt wurde, in Verbindung mit einer bestimmten Menge eiweißfreier Milch ein allen Anforderungen genügendes Futter darstellten, daß das aber nicht der Fall sei, wenn man anstatt der natürlichen eiweißfreien Milch ein künstliches entsprechend zusammengesetztes Gemisch verwende. Das Entscheidende bei der Zugabe der eiweißfreien Milch waren also nicht etwa die Salze und der Milchzucker — denn sonst hätte ja das künstliche Gemenge wirksam sein müssen —, sondern andere (organische) Stoffe von vorläufig nicht näher zu bezeichnender Art, die im Milchserum enthalten sind. Auch Hopkins konnte in seinen klassischen Versuchen ein für die Dauerernährung von Ratten ungeeignetes Futter (bestehend aus Kasein, Stärke, Rohrzucker, Schweinefett und Salzen) „ergänzen" durch Zugabe einer geringen Menge Milch (2 ccm im Tag). Den gleichen Effekt wie Milch hatte ein „praktisch aschefreies" Alkoholextrakt aus Milch oder Hefe. Die Ergebnisse der im großen Maßstab von Stepp, Hopkins, Osborne und Mendel, sowie weiterer von McCollum ausgeführten Untersuchungen, denen sich sehr bald zahlreiche Forschungen anderer Autoren (Aron (22, 23), Oseki (109) aus Hofmeisters Laboratorium, Langstein und Edelstein (74) u. a.) anschlossen, konnten mit den bisherigen Grundsätzen unserer Ernährungslehre nicht in Einklang gebracht werden. Es mußte die Existenz von bisher unbekannten, in der Natur jedoch weit verbreiteten Stoffen angenommen werden, die für die Durchführung einer allen Ansprüchen des Lebens genügenden Ernährung nicht entbehrt werden können. Den alten Hauptnährstoffen trat damit eine neue Gruppe von Nährstoffen zur Seite, die für die Aufrechterhaltung des Lebens und der Gesundheit nicht minder wichtig waren. Hofmeister (109) schlug für diese neue Gruppe von Stoffen in Anlehnung an Hopkins (68), der zuerst von akzessorischen Faktoren der Kost gesprochen hatte (accessory food factors), die Bezeichnung akzessorische Nährstoffe vor. Funk (3), einer der hervorragendsten Forscher auf diesem Gebiete, gab den neuen Stoffen den Namen Vitamine, und für die durch Mangel an solchen Stoffen in der Nahrung hervorgerufenen krankhaften Störungen prägte er den Ausdruck Avitaminosen.

Von größter Bedeutung war, daß sich diese neuen, aus ernährungsphysiologischen Arbeiten gewonnenen Anschauungen sich noch stützen konnten auf

[1]) Siehe Stepp (4), S. 277.

gewisse Erfahrungen der menschlichen Pathologie, denen sich gerade in jenen Jahren die Aufmerksamkeit erneut zugewendet und die man auch im Experiment studiert hatte. Es sei hier an die Arbeiten von Eijkman, Grijns, Holst, Heinrich Schaumann und Casimir Funk auf dem Gebiete der Beriberi (1, 2, 3) und die von Holst und Frölich auf dem Gebiete des experimentellen Skorbut (65) erinnert. Wir verdanken den bahnbrechenden Arbeiten dieser Forscher die Klärung der beiden Krankheitsbilder, bei denen man längst einen Zusammenhang mit der Ernährung angenommen hatte, ohne daß es bis dahin möglich gewesen war, ihn zwingend zu beweisen. Sowohl die Beriberi wie der Skorbut müssen als Insuffizienzkrankheiten [Hofmeister (5)] aufgefaßt werden, die auf den Mangel bestimmter akzessorischer Nährstoffe in der Kost zurückzuführen sind. Wie wir später hören werden, gibt es noch eine ganze Reihe weiterer derartiger Krankheitsbilder.

Der glückliche Umstand, daß die von so ganz verschiedenen Punkten ausgehenden Forschungen zu derselben Forderung führten, der Forderung, daß eine Revision unserer bisherigen Anschauungen über die zum Leben notwendigen Nahrungsbestandteile notwendig sei, hatte zur Folge, daß alsbald eine große Zahl von Forschern ihre Kraft den neuen Problemen zuwandte, und daß wir heute ein Gebiet überblicken können, das zu allen Zweigen der Medizin in engster Beziehung steht. Es gibt kaum ein Teilgebiet unserer Wissenschaft, das nicht durch die neuen Fragen aufs stärkste beeinflußt würde und auf dem es sich nicht lohnte, nach Beziehungen zu diesem Teil der Ernährungslehre zu suchen.

Bemerkungen zur Begriffsbestimmung und Namengebung der akzessorischen Nährstoffe oder Vitamine.

[Akzessorische Faktoren der Kost nach Hopkins, Ergänzungsnährstoffe nach Boruttau (5), Extraktstoffe nach Aron (24), Nutramine nach Abderhalden-Schaumann (6).]

Wie wir sahen, bedarf der Organismus neben den bekannten Nährstoffen noch einer ganzen Reihe weiterer Stoffe, die man vorläufig unter verschiedenen Sammelnamen zusammengefaßt hat. Am meisten Anklang gefunden hat der von Funk (3) geprägte Name Vitamine. Man hat gegen diese Bezeichnung — nicht ganz mit Unrecht — eingewendet, daß sie leicht zu der falschen Vorstellung Veranlassung geben könne, als ob es sich bei den Vitaminen um eine Klasse von zusammengehörigen, chemisch gut faßbaren Substanzen handele. Das ist indessen nicht der Fall; die von Funk im Jahre 1914 geäußerten Hoffnungen, daß es in kürzester Zeit gelingen würde, den chemischen Bau der Vitamine aufzuklären, haben sich nicht bestätigt, und wir sind heute noch keinen Schritt weiter als damals. Auch könnte man vom Gesichtspunkt der bei Vitaminmangel entstehenden Krankheitsbilder — der Avitaminosen- oder Insuffizienzkrankheiten — Bedenken gegen den Namen Vitamin geltend machen, da, wie später auszuführen sein wird, ähnliche Krankheitsbilder wie die typischen Avitaminosen durch den Mangel gut bekannter Stoffe (bestimmte anorganische Salze oder Aminosäuren) hervorgerufen werden. Die Bezeichnung akzessorische Nährstoffe bringt eigentlich viel klarer zum

Ausdruck, welche Stoffe gemeint sind, und kann jederzeit fallen gelassen werden, wenn die unter diesen Namen zusammengefaßte Gruppe von Substanzen näher studiert und der chemische Bau aufgeklärt ist [Hofmeister (5)]. Indessen handelt es sich hier schließlich nur um eine Frage des Übereinkommens, und da der Name Vitamine so allgemein Verbreitung gefunden hat, wird man ihn beibehalten können. Doch ist es notwendig, nach Möglichkeit den Begriff eng zu fassen und nicht etwa Substanzen, die wir genau kennen und deren Unentbehrlichkeit für das Leben auch bereits bewiesen ist, hierher zu rechnen; wir denken dabei in erster Linie an anorganische Substanzen (wie den Phosphor, das Kalzium, das Eisen usw.) und an die unentbehrlichen Aminosäuren. Die ersteren sind in ihrer Wichtigkeit als lebensnotwendige Nahrungsbestandteile längst bekannt, die Aminosäuren bedürfen als Spaltungsprodukte des Eiweißes keiner besonderen Erwähnung, da sie dem Eiweiß ohne weiteres zugerechnet werden können. So verstehen wir also heute mit F. Hofmeister unter akzessorischen Nährstoffen oder Vitaminen eine Gruppe von Substanzen organischer Natur, die weder den Eiweißkörpern, noch den Kohlehydraten, noch den Fetten streng zugerechnet werden können und trotz der außerordentlich kleinen Menge, in der sie in der Nahrung auftreten, für das Wachstum und die Erhaltung des Lebens unentbehrlich sind [1]).

Vitamine und synthetische Fähigkeiten des Tierkörpers.

Die Unentbehrlichkeit der Vitamine gibt sich, wie wir später hören werden, je nach der Art des betreffenden Vitamins in ganz verschiedener Weise zu erkennen. Aber auch hinsichtlich der Wirkung eines und desselben Vitamins bestehen bei den verschiedenen Tierklassen offenbar erhebliche Unterschiede, denn der gleiche spezifische Mangel ruft hier diese, dort jene Erscheinungen hervor. Wahrscheinlich spielen hier Verschiedenheiten in den synthetischen Fähigkeiten und im intermediären Stoffwechsel eine entscheidende Rolle. Die Tatsache, daß ein bestimmter Nährstoff für den normalen Ablauf der Lebensvorgänge nicht entbehrt werden kann, beweist noch nicht, daß jener Stoff nicht vielleicht im Tierkörper gebildet werden kann. Wir brauchen hier nur an das Verhalten bekannter Nahrungsstoffe zu denken; so sind beispielsweise beim Menschen die Kohlehydrate auf die Dauer nicht entbehrlich, obschon Glukose, wie das einwandfrei nachgewiesen ist, im Tierkörper in großen Mengen entstehen kann. Beim Hunde ist die Bildung von Aminosäuren aus Ammoniak und Fettsäuren erwiesen und doch kann keine Rede davon sein, daß der Organismus die Synthese von Aminosäuren in einem solchen Maße auszuführen vermöchte, wie es sein Bedarf verlangt; ganz abgesehen davon, daß wir hier nur an die einfachsten Aminosäuren (ohne karbozyklische Gruppe) denken. Die bloße Möglichkeit einer Synthese besagt also noch lange nicht, daß sie auch in dem geforderten Maße geleistet zu werden vermag. Nun gibt es aber eine ganze Reihe von Substanzen, von denen wir mit mehr oder minder größerer Sicherheit wissen, daß sie im tierischen Organismus keinesfalls gebildet werden können. Eines der bekanntesten Beispiele ist die

---

[1]) Siehe bei Oseki (109).

Unfähigkeit des Tierkörpers zur Bildung von karbozyklischen Substanzen. Nach W. A. Osborne[1]) ist das Tier „azyklopoietisch". Die zyklische Gruppe findet sich außer in den bekannten Aminosäuren noch in hydrierter Form im Cholesterin, das wir gleichfalls als einen streng exogenen Körperbestandteil auffassen dürfen. Es ist wohl kein Zweifel, daß das Cholesterin des Tierkörpers zum größten Teil den mit der Nahrung aufgenommenen Sterinen entstammt. Hofmeister hat vor einiger Zeit eine Übersicht über die exogenen und endogenen Körperbestandteile gegeben (5). Wenn auch zur Zeit nichts Sicheres darüber ausgesagt werden kann, welche von den dort aufgezählten Stoffen zu den Vitaminen zu rechnen sind, so werden wir doch die streng exogenen Körperbestandteile ganz besonders im Auge behalten müssen. Das Cholesterin wurde wiederholt als das wirksame Prinzip des später ausführlich zu behandelnden fettlöslichen Vitamins angesprochen (Wacker). Wir persönlich möchten glauben, daß dieses Vitamin einen ganzen Komplex von Substanzen ausmacht, von denen das Cholesterin nur eine ist. Ein weiterer, wahrscheinlich exogener Stoff ist das Sphingosin, das einen Baustein der in der Natur weitverbreiteten phosphorfreien glukosidartigen Zerebroside und der ihnen nahe verwandten Pflanzenphosphatide darstellt. Wir halten es für sehr wahrscheinlich, daß verschiedene Stoffe aus diesen Gruppen mit in den Komplex des fettlöslichen Vitamins gehören.

Aber noch ein anderer Punkt ist zu berücksichtigen. Es könnte sein, daß das Fehlen eines Stoffes in der Nahrung deswegen verhängnisvoll wird, weil er für den Ablauf der Verdauungs- oder Resorptionsvorgänge unentbehrlich ist. Es könnte sich dabei ganz gut um eine Substanz handeln, die in den Körpergeweben gebildet wird, die aber vielleicht im Verdauungskanal selbst nicht anwesend ist. Im Laufe unserer Besprechung der einzelnen Vitamine wird noch mehrfach Gelegenheit sein, auf diese Fragen, über die noch so wenig bekannt ist, zurückzukommen; sie sollen hier nur kurz angedeutet sein.

Krankhafte Störungen als Ausdruck einer qualitativ unzureichenden Ernährung.

Eine Nahrung kann, wie bereits betont wurde, in mehrfacher Hinsicht unzureichend sein. Wenn wir auch an dieser Stelle uns nur mit den Erscheinungen zu befassen haben, die infolge eines Mangels an Vitaminen in der Nahrung auftreten, so ist es doch für das allgemeine Verständnis notwendig, sich vor Augen zu führen, welche Störungen auch bei anderweitiger qualitativer Insuffizienz der Nahrung zur Beobachtung kommen können.

So führt nach neueren Untersuchungen von Osborne und Mendel (97) — hierauf wurde bereits kurz hingewiesen — die Entziehung des Kalziums aus der Nahrung bei im übrigen ausreichender Zufuhr anorganischer Substanzen bei jungen wachsenden Ratten sehr rasch zum Wachstumsstillstand. Und das gleiche gilt für die Entziehung von Phosphorsäure (bei Abwesenheit organischer Phosphorverbindungen, aus denen durch Verbrennung Phosphorsäure entsteht). Wir heben hier absichtlich nur die schon sehr bald einsetzenden allgemeinen Erscheinungen hervor, ohne auf die im weiteren

[1]) Siehe bei Stepp (4) S. 289.

Verlauf (so besonders beim Kalk) sich geltend machenden spezifischen Veränderungen einzugehen. Die gleichen Tiere, die auf Kalk oder Phosphorsäureentziehung so rasch reagieren, vertragen ein außerordentlich kleines Angebot an Natrium, Kalium, Magnesium und Chlor ohne Schaden. Beim Hund entwickelt sich nach mehrwöchigem Chlorhunger ein merkwürdiges Krankheitsbild, das Bönninger (19—21) beschrieb: Ablehnung jeder Nahrung, Erbrechen des mit der Schlundsonde eingegebenen Futters, dann nervöse Erscheinungen, wie allgemeine Gleichgültigkeit und auffallende Schreckhaftigkeit.

Wir sehen bei den hier angeführten Beispielen den Mangel bestimmter anorganischer Stoffe in der Nahrung sich in verschiedener Weise äußern. Das eine Mal macht sich der spezifische Mangel schon sehr frühzeitig und zwar in Wachstumshemmung geltend, das andere Mal sind schwere Appetitlosigkeit und nervöse Erscheinungen die Folge.

Ganz ähnliche Erscheinungen, wie sie hier genannt wurden, können sich einstellen, wenn die Insuffizienz eines Futters ihre Ursache in der Abwesenheit einer ganz anderen Nährstoffgruppe hat. Es wurde bereits auf die Unentbehrlichkeit gewisser Aminosäuren hingewiesen. Erhalten junge wachsende Tiere in ihrer Nahrung kein Lysin, so kann kein Wachstum erfolgen. Die gleiche Erscheinung, die bei Kalzium- und Phosphormangel (und wie noch hinzugefügt sein möge auch bei Fehlen von Eisen usw.) sich zeigt, ist hier eine Folge der Ernährung mit unterwertigem Eiweiß. Ungenügende Zufuhr von Tryptophan hat, wie Abderhalden [1]) beobachtete, eine eigenartige Veränderung im Verhalten der Versuchstiere zur Folge: Sie werden gleichgültig, liegen müde im Käfig und schlafen viel. Also auch hier sehen wir Symptome, wie man sie bei Mangel der Nahrung an gewissen Mineralstoffen finden kann.

Wir haben hier absichtlich einige Beispiele von qualitativ unzureichender Ernährung angeführt, wo ein Vitaminmangel nicht in Frage kam, um von vornherein klarzulegen, wie vorsichtig man in der Deutung der für die Avitaminosen als charakteristisch geltenden Erscheinungen sein muß. Wie später noch auszuführen sein wird, muß bei der Erklärung der Symptome der Insuffizienzkrankheiten noch die Möglichkeit erwogen werden, daß die krankhaften Erscheinungen vielleicht nur etwas Sekundäres sind, etwa in der Art, daß die Vitamine für die regelrechte Aufnahme und Verwertung eines anderen Stoffes unentbehrlich sind; der Vitaminmangel könnte dann ähnliche Folgen haben wie das Fehlen jenes Stoffes, für dessen richtige Verwendung die Anwesenheit des Vitamins unerläßlich ist.

Wenn wir uns nun zu den Insuffizienzsymptomen bei den Avitaminosen selbst wenden, so gilt hier ebenso wie bei allen anderen durch mangelnde Zufuhr eines bestimmten Nährstoffes hervorgerufenen Störungen, daß je nach der Bedeutung, die einem Vitamin für eine bestimmte Organfunktion zukommt, sich der Vitaminmangel früher oder später in dem Versagen eben dieser Funktion geltend machen wird. Ist das betreffende Vitamin ein weitverbreiteter

---

[1]) *Zit.* nach Hofmeister (5) S. 534.

Bestandteil mehrerer Organe, für deren ungestörte Funktion es unentbehrlich ist, so wird das sich entwickelnde Krankheitsbild keine besonders charakteristischen Züge aufweisen, sondern mehr durch Allgemeinerscheinungen gekennzeichnet sein, wie Appetitlosigkeit, allgemeine Schwäche, Störung des Wachstums, Körpergewichtsverfall, Erlöschen der Geschlechtsfunktion usw.; unter allgemeiner Steigerung dieser Erscheinungen gehen die Tiere dann schließlich zugrunde.

Neben diesen Erscheinungen, die wir bei allen möglichen Formen der Nahrungsinsuffizienz antreffen, gibt es dann eine Reihe von scharf umschriebenen Krankheitsbildern, von denen am längsten die Beriberi und der Skorbut bekannt sind.

Bei der Beriberi finden sich zunächst Störungen auf dem Gebiete des Nervensystems; motorischer und sensibler Anteil können gleichmäßig getroffen werden, und zwar entwickeln sich häufig zuerst Reizerscheinungen, die dann später von Lähmungserscheinungen abgelöst werden. Daneben finden sich mannigfache psychische Symptome, wie Kopfschmerzen, Schlafsucht, Schwindelanfälle, Angst- und Depressionszustände. Neben den nervösen Erscheinungen sind Störungen der Zirkulation recht häufig, die zum Teil auf Schädigung des Nervus vagus, zum Teil auf Schwäche des Herzens selbst und auf eine Schädigung der Gefäße zurückzuführen sind. Schließlich müssen noch die recht häufig zur Beobachtung kommenden Störungen der Verdauung hervorgehoben werden, vor allem die Appetitlosigkeit, die bei den verschiedensten Formen der Nahrungsinsuffizienz gefunden werden kann. Bei den Vögeln leidet nicht nur die sekretorische, sondern auch die motorische Funktion des Kropfes.

Für die zur Gruppe des Skorbuts gehörenden Insuffizienzerscheinungen sind zwei verschiedene Symptome besonders charakteristisch: die Zeichen der hämorrhagischen Diathese, sodann Störungen von seiten des Knochensystems, bestehend in Lockerung der Zähne, in einer Lösung der Epiphysen der Röhrenknochen und schließlich in einer Umwandlung des normalen lymphoiden Marks an den Epiphysenenden in ein retikuläres, an Zellen armes Gewebe.

Neben diesen Insuffizienzsymptomen lernte man dann später als weitere wichtige Insuffizienzerscheinung schwere Erkrankungen der Augen, insbesondere der Hornhaut, sowie eine Knochenerkrankung kennen, die in vielen Einzelheiten der menschlichen Rachitis entspricht.

Ob das Auftreten von Phosphatsteinen im Harntraktus, das bei einer bestimmten Form der Nahrungsinsuffizienz verhältnismäßig häufig gefunden wird, wirklich als eine Insuffizienzerscheinung anzusprechen ist, muß noch dahingestellt bleiben.

Sicher ist, daß die verschiedensten Insuffizienzsymptome nebeneinander und in verschieden starker Ausbildung vorkommen, und daß andere krankhafte Störungen ihre Entwicklung beschleunigen und begünstigen können.

Handelt es sich bei den Insuffizienzkrankheiten um ein Defizit in der Nahrung oder um die Wirkung von Giften, denen gegenüber die Vitamine die Rolle von Gegengiften spielen?

Wir sind in unseren bisherigen Darlegungen von der Vorstellung ausgegangen, daß die sogenannten Insuffizienzkrankheiten als Nährschäden infolge Mangels an bestimmten lebenswichtigen Stoffen aufzufassen sind, und haben die uns in diesem Zusammenhang besonders interessierenden Avitaminosen in direkte Analogie gesetzt zu den Störungen, die auf das Fehlen bekannter anorganischer oder organischer Stoffe zurückzuführen sind. Diese Anschauung wird heute wohl ausnahmslos von allen Kennern dieses Arbeitsgebiets vertreten. Indessen liegt die Zeit, zu der namhafte Forscher eine Giftwirkung der insuffizienten Nahrung annahmen, noch gar nicht so weit zurück, weshalb es geboten erscheint, die Gift- bzw. Entgiftungstheorie einer kurzen Kritik zu unterziehen.

Schon zu Beginn der Erforschung der experimentellen Beriberi und des experimentellen Skorbuts war hervorgehoben worden, daß die vorbeugende und heilende Wirkung der antineurotischen und antiskorbutischen Stoffe auf zweierlei Weise erklärt werden könnte. Einmal in dem Sinne, daß das spezifische Vitamin den spezifischen Mangel der Nahrung ausgliche, d. h. die unvollständige Nahrung zu einer vollwertigen ergänzte, oder aber man könnte der Nahrung, die frei von antineuritischen und antiskorbutischen Stoffen ist, eine Giftwirkung und den Vitaminen die Rolle des Gegengiftes zuschreiben. Von geringerer Wichtigkeit sei dann die weitere Frage, ob die Nahrung als solche im Körper giftig wirke oder die Bildung giftiger Produkte veranlasse.

Wie Hofmeister (5) in einer Kritik der ganzen Frage treffend hervorhebt, erfordern beide Theorien die Annahme, daß im Organismus der ergänzende oder entgiftend wirkende Stoff keinesfalls in genügender Menge gebildet werden kann. Nach der Ergänzungstheorie handelt es sich um einen unentbehrlichen lebenswichtigen Nährstoff, nach der Entgiftungstheorie ist seine Bedeutung beschränkt auf den Fall einer toxisch wirkenden Nahrung. Weiter, so führt Hofmeister aus, wird man sich schwer zu der Vorstellung entschließen können, daß so viele unserer wichtigsten Lebensmittel (wie geschliffener Reis, feines Weizenmehl, hoch sterilisiertes Fleisch usw.) entweder selbst giftig seien, oder doch im Darmkanal zur Bildung eines Giftstoffes Veranlassung geben sollten. Vor allem aber wäre es nach Hofmeister nicht zu verstehen, daß diejenige Kost, die bei lange fortgesetzter Aufnahme zu einer chronischen Vergiftung führen soll (Skorbut, Beriberi usw.), niemals akute Vergiftungserscheinungen hervorruft, auch wenn sie in noch so großen Mengen tagelang fast ausschließlich verzehrt wird. Wenigstens kennt man keine Analoga hierzu in der Toxikologie. Schließlich dürfte man, wie Hofmeister auseinandersetzt, von den Verfechtern der Gifttheorie den Nachweis verlangen, daß sie den giftigen Stoff aus der betreffenden Nahrung darstellen und seine Wirkung im Tierversuch dartun.

Wenn man somit die Annahme, daß die Beriberi und Skorbut erzeugenden Nährsätze eine direkte Giftwirkung ausüben, fallen lassen darf, so macht die Widerlegung der Vorstellung, daß die unrichtige Ernährung zur Bildung toxischer

Produkte im Darme führe, schon erheblich größere Schwierigkeiten. Es kann hier nicht im einzelnen auf die von Vertretern dieser Theorie vorgebrachten „Beweise" eingegangen werden. Nur so viel sei betont: Wenn man — wie bei der Beriberi — an eine durch Gärungsvorgänge im Darm hervorgerufene Vergiftung denkt, so wäre schwer zu verstehen, inwiefern die kleine Menge der im Silberhäutchen des Reises vorhandenen antineuritischen Substanz imstande sein sollte, die Gärung im Darm zu beseitigen; denn von einer antiseptischen Wirkung, die ihr etwa innewohnte, ist nichts bekannt (Hofmeister). Schließlich wäre mit der Annahme einer toxischen Wirkung vom Darm aus keinesfalls der Erfolg einer intramuskulären Antineuritininjektion in Einklang zu bringen.

In noch viel höherem Maße als bei der Beriberi und der experimentellen Polyneuritis stößt die Gifttheorie beim Skorbut auf Schwierigkeiten. Und wenn wir vollends die erst in den letzten Jahren als Avitaminosen erkannten Krankheitszustände unter dem Gesichtspunkte der Gifttheorie betrachten, so dürfen wir sagen, daß alles für die Ergänzungs- und gegen die Gifttheorie spricht. Eine schlüssige, gegen Einwand begegnende Begründung der Ergänzungstheorie wird freilich erst möglich sein, wenn die einzelnen Vitamine rein dargestellt sind und es möglich ist, in einwandfreien Ernährungsversuchen die Ausfallserscheinungen infolge Mangels jeweils eines Vitamins zu studieren und im Gegenversuch durch „Ergänzung" des Futters den spezifischen Mangel zu beseitigen.

Besonderer Teil.

Die bekannten Vitamine und die durch spezifischen Mangel hervorgerufenen Insuffizienzkrankheiten (Avitaminosen).

Die noch immer bestehende Unkenntnis von der chemischen Natur der Vitamine bedeutet ein ernstes Hindernis für alle Fortschritte auf dem neuen Forschungsgebiet. Am Ende des vorigen Kapitels wurde dargelegt, daß die Unmöglichkeit, mit reinen Körpern zu arbeiten, ein tieferes Eindringen in die Vitaminwirkung bisher vereitelt hat. Aber darüber hinaus macht die Notwendigkeit, statt mit reinen Körpern mit Extrakten zu arbeiten, überall Schwierigkeiten. Solche Schwierigkeiten treten uns sofort entgegen, wenn wir nähere Angaben über die einzelnen Vitamine machen und sie in ihrer Wirkung von einander abgrenzen sollen. Es besteht zwar heute kein Zweifel darüber, daß es mehrere Vitamine gibt, die ganz verschiedene Aufgaben zu erfüllen haben. Wir sehen das aus den Ausfallserscheinungen, die sich einstellen, je nachdem bestimmte Produkte tierischer oder pflanzlicher Herkunft in der Nahrung fehlen, und wir sehen das weiter aus dem Verschwinden dieser Störungen, sobald man kleinste Mengen der spezifisch wirksamen Stoffe als Beinahrung reicht. In unzähligen Versuchen an den verschiedensten Laboratoriumstieren hat sich in Übereinstimmung mit den Erfahrungen aus der menschlichen Pathologie zeigen lassen, daß es Stoffe gibt, die nur für ganz bestimmte Ausfallserscheinungen das heilende Prinzip enthalten, und daß es nicht möglich ist, durch Zufuhr auch noch so großer Mengen eines anderen auf eine weitere Ausfallserscheinung eingestellten Heilfaktors das gleiche zu erreichen. Man darf aus diesen Erfahrungen also den wichtigen Schluß ziehen, daß es vitaminhaltige Stoffe

(oder Fraktionen) gibt, die die Träger nur einer einzigen Vitaminwirkung sind; es wird später hierauf noch ausführlicher einzugehen sein. Aber es ist noch keineswegs der Beweis überzeugend erbracht (und er kann auch gar nicht erwartet werden, solange wir nicht mit reinen Stoffen arbeiten können), daß eine Vitaminfraktion, die eine bestimmte Heilwirkung zeigt und der wir deshalb ein bestimmtes Vitamin zuschreiben, nicht vielleicht auch noch von einem anderen Vitamin allerkleinste Mengen enthält. Solange wir bei der Erforschung der einzelnen Vitamine und ihrer Wirkungen auf das Arbeiten mit unreinen Stoffen angewiesen sind, müssen wir uns stets vor Augen halten, daß die Deutung der beim Arbeiten damit erhaltenen Ergebnisse nur mit größter Vorsicht geschehen darf. Eine endgültige Klärung der Vitaminfrage wird erst in dem Augenblicke möglich werden, in dem man in der Lage ist, mit vollkommen reinen Substanzen zu arbeiten.

Die Forschung kann indessen nicht warten, bis dieses Ziel erreicht ist, sondern muß versuchen, auf andere Weise zu einer Klärung der Frage zu kommen, inwieweit es möglich ist, die Existenz verschiedener Vitamine zu beweisen und deren Aufgaben im Tierkörper gegeneinander abzugrenzen. Ohne besondere Schwierigkeiten läßt sich eine Unterscheidung da treffen, wo die charakteristischen Ausfallserscheinungen an das Fehlen bestimmter Gruppen von Nahrungsmitteln oder Fraktionen aus diesen geknüpft sind, wie z. B. die Lähmungen der Beriberi (bzw. der experimentellen Polyneuritis) an fehlende oder ungenügende Zufuhr von Stoffen, die sich in den Samen der verschiedenen Getreidearten unmittelbar unter der das Korn einschließenden Zellulosemembran befinden, oder die Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese beim Skorbut an das Fehlen frischer Gemüse oder Früchte in der Nahrung usw. Hingegen kann die Frage, ob auch die gegenüber den Hauptausfallserscheinungen mehr zurücktretenden Störungen auf Mangel an eben demselben Stoff zurückzuführen sind, oder ob man nicht an eine ganze Reihe von verschiedenen Stoffen zu denken hat, die in der Natur zusammengehen, diese Frage kann, wie wir später sehen werden, heute noch nicht befriedigend beantwortet werden. Vieles spricht dafür, daß bei der Beriberi neben dem Stoff, dessen Mangel zu den Nervenlähmungen führt, noch ein anderer Nahrungsdefekt eine Rolle spielt, und das gleiche gilt für den Skorbut, wo neben der hämorrhagischen Diathese noch schwere Knochenveränderungen einen regelmäßigen Befund bilden.

Nach dem derzeitigen Stand der Forschung werden heute zunächst drei verschiedene Vitamine unterschieden:

1. das fettlösliche Vitamin oder Vitamin A;
2. das antineuritische Vitamin oder Vitamin B;
3. das antiskorbutische Vitamin oder Vitamin C.

Neben diesen allgemein anerkannten Vitaminen (oder Gruppen von Vitaminen) verficht Aron mit allem Nachdruck die Existenz eines ansatzfördernden Vitamins (26, 12). Wir werden später noch mehrmals Gelegenheit haben, zu dem Standpunkt Arons Stellung zu nehmen.

Das fettlösliche Vitamin oder Vitamin A.

(Fettlöslicher Faktor A, lipoider Faktor A, antirachitisches Prinzip der Engländer.)

Die ersten Tierexperimente, die zur Entdeckung des fettlöslichen Vitamins führten.

Auf die Unentbehrlichkeit gewisser fettähnlicher Stoffe für eine ausreichende Ernährung wurde zuerst von W. Stepp im Jahre 1909 hingewiesen (118). Diese Versuche sind unseres Wissens gleichzeitig die ersten Ernährungsversuche, aus denen mit Sicherheit die Lebensnotwendigkeit noch anderer bis dahin unbekannter Substanzen neben den bekannten Hauptnährstoffen erschlossen wurden. Stepp konnte zeigen, daß weiße Mäuse mit einem Futter, das — sonst vollkommen ausreichend — durch erschöpfende Extraktion mit Alkohol und Äther von allen Lipoiden befreit war, auf die Dauer nicht am Leben erhalten werden können. In einer 2 Jahre später erschienenen weiteren Arbeit (119) konnten diese Versuche an einem umfassenden Material bestätigt und erweitert werden. Von besonderer Bedeutung war dabei die Feststellung, daß der durch die Extraktion mit Alkohol und Äther an dem Futter gesetzte Eingriff durch Zufügung chemisch reiner Neutralfette nicht ausgeglichen werden konnte, wohl aber durch Extrakte, die unter Vermeidung höherer Temperaturen mit Alkohol und Äther aus lipoidreichem Material (wie z. B. Eigelb) erhalten worden waren. Extrakte, die längere Zeit hohen Temperaturen ausgesetzt gewesen waren, erwiesen sich als unwirksam. Aus diesem Befund schloß Stepp schon damals, daß unter den lebenswichtigen Körpern sich hitzelabile befinden.

Die Versuche Stepps, auf die hier im einzelnen nicht eingegangen werden kann, wurden durch eine im Jahre 1912 erschienene ausgezeichnete Arbeit von F. G. Hopkins (68) in vollem Umfange bestätigt. Hopkins benutzte als Versuchstiere weiße Ratten und als Futter eine aus scharf gereinigten Nahrungsstoffen zusammengesetzte Nahrung und konnte zeigen, daß dieses der damaligen landläufigen Auffassung nach alle lebenswichtigen Stoffe enthaltende Gemenge zur Aufrechterhaltung des Lebens und des Wachstums nicht ausreichte. Mit dem Gegenversuch, in dem es gelang, durch Zugabe einer kleinen Menge von Milch (die kalorisch gar nicht ins Gewicht fallen konnte) oder von alkoholischem Milchextrakt die Insuffizienz des künstlichen Nahrungsgemisches auszugleichen, war der Beweis in überzeugendster Form erbracht, daß für die Bedürfnisse des Organismus neben den bekannten Hauptnährstoffen noch andere bisher unbekannte Bestandteile der tierischen und pflanzlichen Gewebe unentbehrlich sind.

Raschere Fortschritte machte die Erforschung des fettlöslichen Vitamins, als durch die Arbeiten Funks, Schaumanns und einer Reihe von anderen Autoren Näheres über das antineuritische Vitamin bekannt wurde und man nun in der Lage war, das antineuritische und das fettlösliche Vitamin schärfer voneinander abzutrennen und Fraktionen darzustellen, die vorwiegend nur das eine Vitamin und von dem anderen höchstens Spuren enthielten. Vor allem die amerikanischen Forscher E. V. McCollum und M. Davis, sowie Thomas B. Osborne und Lafayette B. Mendel u. a. haben sich hier große Verdienste erworben. Es ist nicht möglich, im Rahmen dieser Arbeit ein lückenloses Bild

von der allmählichen Entwicklung unserer Kenntnisse von dem Vitamin A zu geben. Hervorgehoben seien nur einige der Grundversuche von Mc Collum und M. Davis (77—83). Diese beiden Forscher beobachteten, daß das Wachstum junger Ratten bei Ernährung mit einem in bestimmter Weise zusammengestellten Futtergemisch aufhörte, wenn als Fett Schweineschmalz oder Olivenoder Mandelöl verwendet wurde. Wurde dagegen als Fett Eigelbfett oder Butterfett genommen, so gediehen die Tiere gut und nahmen an Gewicht zu. Die wirksamen Substanzen in der Butter sind offenbar an die niedrig schmelzenden Anteile, das Butteröl, gebunden. Dieses Butteröl wurde in der Weise gewonnen, daß absoluter Alkohol bei 40° mit Butterfett gesättigt und das Ganze in eine Kältemischung von — 15° gebracht wurde, wobei die höherschmelzenden Fette auskristallisierten, während die flüssigen Anteile als Butteröl abgetrennt werden konnten. Als weitere Träger des fettlöslichen Vitamins A wurden von Mc Collum und M. Davis dann ein Ätherextrakt aus reifen Kabeljauhoden, ferner aus Schweinsnieren und aus Rinderfett erkannt, und zwar erwiesen sich diese Extrakte dem Butterfett überlegen. Die wirksame Substanz zeigte sich in allen untersuchten Fällen an die Ölfraktion gebunden. Zu vollkommen übereinstimmenden Ergebnissen gelangten Osborne und Mendel [1]) auf Grund von Versuchen, die um die gleiche Zeit und völlig unabhängig von Mc Collum und M. Davis angestellt waren. Von deutschen Autoren konnten etwas später Aron (22, 23), sowie Langstein und Edelstein (74) die Schlußfolgerungen der Amerikaner bestätigen.

Neuere Experimente über Fütterung mit einer an fettlöslichem Vitamin A freien Kost.

Im Verlaufe der in den letzten 9 Jahren im größten Maßstabe, besonders von amerikanischer Seite ausgeführten Vitaminforschungen hat man mit immer größerer Schärfe die einzelnen Vitamine voneinander abzugrenzen versucht. Von besonderer Bedeutung hierfür war die Feststellung, daß man in der Bierhefe (getrocknete Bierhefe, Preßhefe) einen Stoff zur Verfügung hat, der reichlich antineuritisches Vitamin B enthält, dagegen als praktisch frei von fettlöslichem und antiskorbutischem Vitamin betrachtet werden darf. Da es möglich ist, aus allerreinsten Nahrungsstoffen ein Futter zusammenzustellen, das praktisch als vitaminfrei angesprochen werden kann, so hat man es völlig in der Hand, dieses vitaminfreie Futter durch Zugabe von bestimmten an Vitaminen besonders reichen Stoffen so zu ergänzen, daß nur ein Vitamin fehlt; die infolge des spezifischen Mangels sich zeigenden Ausfallserscheinungen sind dann eindeutig. Ein derartiges Futter, wie es von Osborne und Mendel (106) verwendet wurde, bestand aus 18% Kasein, 76% Stärke, 4% Salzgemisch und 2% Hefe. Dieses Nahrungsgemisch war also nicht nur frei von fettlöslichem Vitamin A, sondern auch von Fetten überhaupt. Ausreichende Mengen von antineuritischem Vitamin waren in Form von Hefe zugegen, während auf eine besondere Zugabe von antiskorbutischen Vitaminen verzichtet werden konnte, da die zu den Versuchen verwendeten Tiere (Ratten), soweit bekannt ist, die Zufuhr dieses Vitamins überhaupt nicht benötigen.

---

[1]) Siehe Stepp (4).

Es seien hier aus einer Arbeit von Osborne und Mendel (106) zwei Abbildungen wiedergegeben, die die Ergebnisse einiger Versuche sehr gut veranschaulichen.

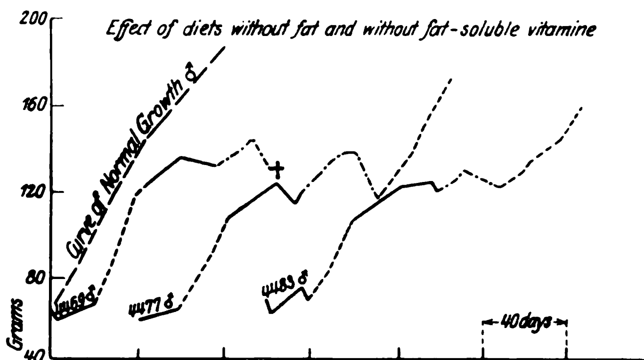


Abb. 1. Chart III. Showing the failure to grow on fat-free foods (solid line) and ou diets containing 9 per cent of lard (—.—.—.—), with prompt growth whenever 9 per cent of butter fat (— — — — — —) was incorporated in the diet. The fat-free food mixture consisted of casein 18, salt mixture 4, starch 76, yeast 2 per cent.

(Aus der Arbeit von Thomas B. Osborne and Lafayette B. Mendel: "A critique of experiments with diets free from fat-soluble vitamine." Journ. of biol. chem. Bd. 45, Nr. 2 S. 284. January 1921.)

Wir sehen hier (in der ersten Abbildung Chart III) bei völlig fettfreier Diät bei den drei Tieren zunächst nur ein ganz langsames Wachstum, die Kurve erhebt sich im Vergleich zur normalen Wachstumskurve nur ganz langsam (ausgezogene Linie ——). In dem Augenblick, in dem Butterfett zugegeben wird (gestrichelte Linie — — — —), erfolgt ein steiler Anstieg, der sofort wieder nachläßt bzw. in Abwärtsneigung umschlägt, sobald die Butterzulage wieder wegbleibt. Nun wird die Butter durch Schweineschmalz ersetzt (Punkt-Strichlinie —. —. —.) mit dem Erfolg, daß nach einem kurzen Anstieg die Linie sich abwärts neigt. Das Tier 4649 geht zugrunde, während bei den beiden anderen Ersatz des Schweinefetts durch Butter die Kurve sofort wieder steil in die Höhe treibt.

Wir sehen also eine ausgesprochene Wirkung des Butterfetts, das der Wachstumskurve die normale Form gibt. Das Schweinefett dagegen zeigt keinerlei Wirkung, so daß man sagen kann, es ist wohl gleichgültig, ob die Tiere dieses Fett bekommen oder überhaupt keines. Es ist außerordentlich lehrreich, wie grundverschieden die Wirkung dieser kalorisch fast gleich zu bewertenden Fette ist.

Einen anderen Versuch zeigt die nächstfolgende Tafel (Abb. 2).

In allen Versuchen geht mit der Abnahme des Körpergewichts ein Stillstand des Wachstums Hand in Hand. Übrigens macht sich auch bei Verfütterung vollkommen gereinigter Nahrungsstoffe der Gewichtssturz als Folge des A-Vitaminmangels häufig erst nach einiger Zeit bemerkbar. Man wird wohl nicht fehlgehen mit der Annahme, daß zunächst die im Körper vorhandenen Depots mobilisiert werden und der Bedarf daraus so lange gedeckt wird, bis diese verbraucht sind. Die englische Kommission, die im Jahre 1919 einen Bericht über die Vitaminfrage ausarbeitete (Med. Research. Comm., Nat. health Insur., Spec. Rep. Series, Nr. 38, London 1919, 16) (7) äußert sich hierzu folgendermaßen: ". . . for

a short time the young animals are able to grow when the fat-soluble factor is deficient in their diet. The explanation of this is probably supplied by the assumption that the animal organism normally contains reserve supplies of the factor "A" in its own body. If this hypothesis is correct it is reasonable to assume that these reserves are mobilized for use when a deficiency occurs in the diet, but as soon as they are exhausted growth is immediately inhibited. During the period of temporay growth, throughout which it has been assumed that the reserve supplies are being utilized, the animals show a normal appearance and there does not appear to be any decline in their health, but when the reserves are exhausted and the deficiency becomes felt, not only do they cease to grow but they become highly susceptible to bacterial infection."

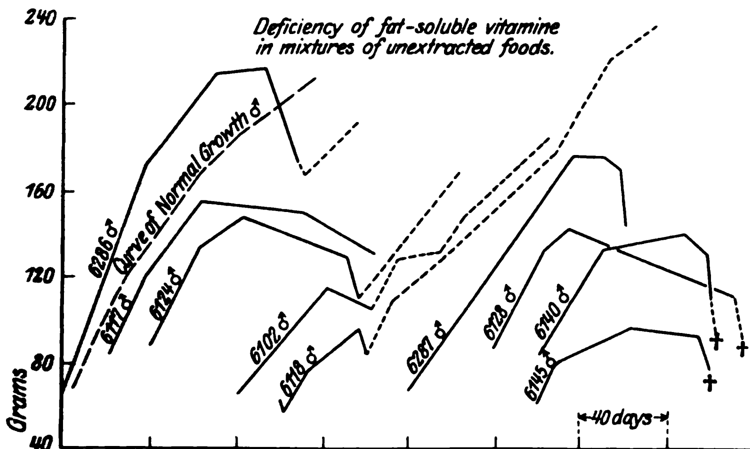


Abb. 2. Chart IV. Showing preliminary growth followed by a decline in body weight on diets on (unextracted) frods deficient in fat-soluble vitamine, during the period indicated by the solid line. The recoveries during the periods indicated by the broken line follow the addition of butter fat as a source of fat-soluble vitamine to the diet. In the first period the food mixture consisted of casein or edestin 18, salt mixture 4, starch 48, lard 30 per cent, together with 0,4 gm of yeast daily.

(Aus der Arbeit von Thomas B. Osborne and Lafayette B. Mendel: "A critique of experiments with diets free from fat-soluble vitamine." Journ. of biol. chem. Bd. 45. Nr. 2, S. 285. January 1921.)

Hier sehen wir (in der zweiten Abbildung Chart IV) einen Versuch mit nicht besonders gereinigten Nahrungsstoffen (18% Kasein oder Edestin, 4% Salzgemisch, 48% Stärke, 30% Schweinefett, 0,4 g Hefe täglich) wiedergegeben. Zunächst scheint vollkommen normale Entwicklung zu bestehen. Die Gewichtskurve (ausgezogene Linie ——) geht überall steil in die Höhe durch viele Wochen hindurch; dann tritt plötzlich ein Umschwung ein, die Kurve senkt sich stark nach abwärts. Wird nun fettlösliches Vitamin in Form von Butter zugelegt (gestrichelte Linie — — —), so geht die Kurve wieder steil in die Höhe und die Entwicklung erfolgt in normaler Weise weiter. Also auch hier tritt trotz des anfangs völlig normalen Wachstums der verhängnisvolle Gewichtssturz schließlich doch ein, und die Tiere geben zugrunde, wenn nicht der spezifische Mangel des Futters durch Zulage von Vitamin A ausgeglichen wird. Das hier verspätete Eintreten des Körpergewichtsverfalls erklärt sich wohl daraus, daß die verwendeten Nährstoffe keiner besonderen Reinigung unterworfen waren, also wahrscheinlich etwas fettlösliches Vitamin enthielten.

Von Wichtigkeit ist, sich gegenwärtig zu halten, daß diese Erscheinungen — die Amerikaner sprechen von "nutritive collapse" — sich einstellen trotz

reichlicher Zufuhr von antineuritischem Vitamin B, von dem wir gleichfalls wissen, daß ungenügende Zufuhr dieses Stoffes in der Nahrung sofort beantwortet wird mit Körpergewichtsabnahme und Wachstumsstillstand. Vor kurzem haben nun im Hinblick hierauf Osborne und Mendel (106) sich die Frage vorgelegt, ob der "nutritive collapse" nicht vielleicht erklärt werden könnte durch ungenügende Zufuhr von antineuritischem Vitamin (zu der es bei Mangel an Vitamin A stets kommt, weil als Folge hiervon die Nahrungszufuhr überhaupt sehr rasch ungenügend wird), und sie haben zur Entscheidung dieser Frage in besonderen Versuchen die Hefe — den Träger des antineuritischen Vitamins B — gesondert von der übrigen Nahrung fressen lassen, so daß die Zufuhr einer ausreichenden Menge dieses Vitamins gewährleistet war. Aber auch diese Versuche führten zu keinem anderen Ergebnis, so daß also mit aller Sicherheit feststeht, daß Mangel an fettlöslichem Vitamin A Gewichtsabnahme und Wachstumsstillstand zur Folge hat.

Zu dem gleichen Ergebnis kam Stepp bei Versuchen an Hunden (127). Die Versuche unterscheiden sich von denen der Amerikaner grundsätzlich dadurch, daß Stepp nicht wie diese mit jungen noch wachsenden, sondern mit ausgewachsenen Tieren (Hunden) arbeitete. Die Nahrung war teils vollkommen vitaminfrei, teils nur frei von Vitamin A. Aus den Versuchen Stepps geht nun klar hervor, daß die Nahrungsaufnahme, die bei völlig vitaminfreier Kost ungenügend war und daher zu starkem Gewichtssturz führte, auf Zufuhr von antineuritischem Vitamin zunächst zwar gewaltig in die Höhe steigt, daß aber andererseits das Körpergewicht sich dabei kaum hebt und daß schließlich unter erneutem Nachlassen der Freßlust die Gewichtsabnahme weiter fortschreitet, bis das Tier zugrunde geht.

Diese Versuche beweisen gleichfalls, daß die Erscheinungen bei Mangel an Vitamin A nicht etwa auf ungenügende Zufuhr von antineuritischem Vitamin zurückzuführen sind, sondern ihre Ursache in der ungenügenden Aufnahme von diesem selbst haben, sie beweisen weiter, daß ein Defizit an Vitamin A in der Nahrung nicht nur für den wachsenden Organismus, sondern auch für den ausgewachsenen verhängnisvoll wird, wenn auch die Erscheinungen bei jungen Tieren früher auftreten und schneller verlaufen als bei Tieren mit abgeschlossener Entwicklung.

Wir haben hier nur in großen Zügen die Ergebnisse der Ernährungsversuche mit einer in bezug auf das Vitamin A unzureichenden Nahrung dargestellt und gezeigt, daß Gewichtsabnahme, Wachstumsstillstand (bei wachsenden Tieren) und schließlich der Tod die Folgen des spezifischen Mangels sind. Die für ungenügende Zufuhr von Vitamin A so recht eigentlich charakteristischen Erscheinungen, die man erst allmählich kennen lernte, sollen später im Zusammenhang besprochen werden.

Bisher war nun von Versuchen an Säugetieren die Rede, und in der Tat sind, soweit wir sehen, nahezu alle Versuche über die Bedeutung des fettlöslichen Vitamins an Säugern und zwar vor allem an Ratten ausgeführt worden.

Stepp war der erste, der Versuche mit lipoidfreier (A-vitaminfreier) Nahrung an Vögeln ausführte, und zwar an Tauben (124). Als Nahrung wurde ein mit Alkohol und Äther erschöpfend extrahierter Hundekuchen verwendet, nachdem festgestellt war, daß gewöhnlicher Hundekuchen ein für Tauben

ebenso ausreichendes Futter darstellt wie für Hunde, Ratten und Mäuse. Die extrahierte Nahrung war vollkommen frei von Fett und fettlöslichem Vitamin, arm an antineuritischem Vitamin, da dieses zu einem Teile während der Extraktion mit 96%igem Alkohol verloren gegangen war. 3 Tauben, die mit diesem Futter ernährt wurden, gingen innerhalb von 35—43 Tagen zugrunde, einige von ihnen unter dem Bild ausgesprochener Lähmungen. Es war also kein Zweifel, daß das Futter durchaus ungenügende Mengen von antineuritischen Vitaminen enthielt. Zur Entscheidung der uns hier besonders interessierenden Frage, ob auch der Organismus des Vogels das fettlösliche Vitamin benötigt, wurde nun in einem weiteren Versuch das gleiche Futter mit einem Zusatz von antineuritischer Substanz (in Gestalt des Orypans „reinst" der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel) verabreicht. Während in dem ersten Versuch die höchste Lebensdauer 43 Tage betrug, war in diesem Versuch das Versuchstier noch nach 91 Tagen vollkommen munter. Eine leichte Unsicherheit im Fliegen in den letzten Tagen erklärt sich wohl daraus, daß das Antineuritinpräparat wie die meisten der künstlichen Präparate den natürlichen Vitaminquellen an Wirksamkeit nachstand. Ein in dergleichen Weise präpariertes Futter vermochte Mäuse nicht länger als 35 Tage am Leben zu erhalten. Wir sehen aus diesen Versuchen, die eine Wiederholung in größerem Maßstabe verdienten, ein grundsätzlich verschiedenes Verhalten zwischen dem Organismus des Vogels und dem des Säugers. Es scheint, daß der Vogelkörper auf lange Zeit — ob auf die Dauer, müßte erst noch festgestellt werden — der Zufuhr von fettlöslichem Vitamin entraten kann. Diese Schlußfolgerung steht in guter Übereinstimmung mit den Versuchen von Fingerling. Dieser Autor stellte fest, daß Enten bei einer Nahrung, die einen nur geringen Gehalt an organischen Phosphorverbindungen hat, Eier legen, deren Gehalt an Phosphatiden um ein Vielfaches den Gehalt der Nahrung an organischen Phosphorverbindungen übersteigt. Sollten sich die Untersuchungen Stepps bei Wiederholungen in größerem Maßstabe bestätigen, so wäre damit der Beweis erbracht, daß das Cholesterin bzw. die Sterine, die für den Säugetierorganismus als streng exogene Stoffe aufzufassen sind, von dem mit viel höher entwickelten synthetischen Fähigkeiten ausgestatteten Vogelkörper aufgebaut werden können.

Zur chemischen Natur des fettlöslichen Vitamins A.

Über die chemische Natur des fettlöslichen Vitamins kann zur Zeit noch nichts Abschließendes gesagt werden. Stepp hatte im Hinblick darauf, daß das zur Darstellung seiner „lipoidfreien" Nahrung benutzte Extraktionsverfahren diejenige Methode ist, die man zur Gewinnung der Lipoide benutzt, in erster Linie an diese Substanzen gedacht. Seit mehr als einem halben Jahrhundert versteht man unter Lipoiden die Gesamtheit all der Stoffe, die sich, aus tierischen und pflanzlichen Zellen durch gewisse Lösungsmittel, wie Alkohol-Äther, Chloroform u. dgl., extrahieren lassen und nicht den Neutralfetten zuzurechnen sind. Wir rechnen heute dazu in erster Linie die Phosphatide, die Cholesterine (bzw. Phytosterine) und die Zerebroside; die letzteren, die als phosphorfreie Glukoside anzusprechen sind, zeigen eine gewisse Verwandtschaft zu den gleichfalls zuckerhaltigen Pflanzenphosphatiden. Diese

Gruppen von Körpern finden sich in der Natur ungemein weit verbreitet und werden daher als Bestandteile fast aller tierischen und pflanzlichen Gewebe ganz regelmäßig auch mit der Nahrung aufgenommen. Es ist nur natürlich, auf der Suche nach dem wirksamen Prinzip in dem fettlöslichen Faktor A in erster Linie an diese Stoffe zu denken, um so mehr als sich unter ihnen solche finden, die teils sicher, teils mit größter Wahrscheinlichkeit als streng exogene Stoffe (für den Säugetierorganismus) angesprochen werden müssen. Hierher gehört in erster Linie das Cholesterin, das nach unseren heutigen Anschauungen ganz sicher nicht vom Säugetierkörper aufgebaut werden kann. Einige Beobachtungen, die W. Stepp bei seinen Versuchen mit A-vitaminfreier Nahrung an Hunden machen konnte (127), sprechen ganz in diesem Sinne. Er untersuchte bei den an der insuffizienten Nahrung zugrunde gegangenen Tieren den Cholesteringehalt der in der Gallenblase aufgefundenen Galle (128) und fand ganz ungewöhnlich niedrige Werte. Nach den Untersuchungen von Chauffard, Guy Laroche und Grigaut (128) schwankt der Cholesteringehalt der Blasengalle beim Hunde zwischen 0,31 und 0,62%. Bei den Hunden Stepps betrug der höchste der gefundenen Werte 0,096%, die übrigen Werte schwankten zwischen 0,03 und 0,076%. Wenn man bedenkt, daß die Gallen hochkonzentriert waren, eine schwarzgrüne Farbe und eine dicke, farbenziehende Beschaffenheit aufwiesen, so fallen die niedrigen Cholesterinwerte ganz besonders auf. Die natürlichste Deutung des Befundes geht dahin, daß bei dem Fehlen von Cholesterin in der Nahrung der Körper mit den ihm zu Gebote stehenden Mengen haushälterisch umgeht und daher in der Galle nur Spuren ausscheidet. Die Befunde sprechen also ganz in dem Sinne, daß im Tierkörper das Cholesterin in größerem Umfange nicht gebildet werden kann.

Nach F. Hofmeister (5) sind möglicherweise auch die Zerebronsäure und das Sphingosin zu den streng exogenen Körperbestandteilen zu rechnen. Sicheres ist zur Stunde hierüber noch nicht bekannt. Möglicherweise — und die gleich zu erwähnenden Versuche Stepps sprechen sehr dafür — gehören die Zerebroside oder ihnen nahestehende Verbindungen, die Zerebronsäure und Sphingosin enthalten, zu dem Komplex des Vitamins A. Andere Sphingosin bei der Spaltung liefernde Lipoide sind die Monaminomonophosphatide, wie das Kephalin und die ihm verwandten Körper. Es wäre sehr zu wünschen, daß in groß angelegten Fütterungsversuchen all diese Substanzen in möglichst reiner Form in den verschiedensten Kombinationen daraufhin durchgeprüft würden, ob sie imstande sind, die für gewöhnlich zu den Versuchen benützten Träger des fettlöslichen Vitamins zu ersetzen. Ein Ansatz in dieser Richtung wurde schon vor mehreren Jahren von Stepp unternommen, konnte jedoch aus äußeren Gründen nicht in der geplanten Weise weitergeführt werden (126). Stepp benutzte als Grundfutter für Mäuse ein mit Alkohol und Äther extrahiertes Futter (Hundekuchen), das abgesehen von kleinen Mengen antineuritischen Vitamins völlig frei von fettlöslichem Vitamin A war. Zu diesem Grundfutter fügte Stepp ein Gemenge von Vertretern der verschiedensten Lipoide (1,25% Ovolezithin, 0,5% Kephalin, 0,5% Zerebron, 0,6% Cholesterin) sowie ein Antineuritinpräparat (Orypan „reinst"). Von 5 Tieren konnten 2 bis zum Schlusse des Versuches, der 60 Tage dauerte, völlig gesund und munter erhalten werden, wenn sie auch an Gewicht

abgenommen hatten. So sehr man diesen Versuchen entgegenhalten kann, daß sie zu wenig zahlreich seien, um sichere Schlußfolgerungen zu gestatten, so muß auf der anderen Seite betont werden, daß in den 600—700 Versuchen an Mäusen, über die Stepp verfügt, nicht ein einziges Mal die Beobachtung gemacht werden konnte, daß ein Tier mit der extrahierten Grundnahrung (mit oder ohne Zusatz von anderen Kombinationen bekannter Stoffe) länger als allerhöchstens 35 Tage am Leben erhalten werden konnten. Es ist dies der erste Fall, daß es gelungen ist, den fettlöslichen Faktor A durch eine Kombination verhältnismäßig reiner Vertreter von Lipoiden zu ersetzen. Die Versuchsdauer betrug ein Vielfaches der Zeit, während der Versuchstiere ohne fettlösliches Vitamin am Leben erhalten werden konnten. Von besonderer Wichtigkeit ist, daß in den Versuchsprotokollen ausdrücklich bemerkt ist, daß die Tiere vollkommen munter waren. Die Augenerkrankung, die sich, wie wir hören werden, sonst so häufig bei mangelnder Nahrung an Vitamin A entwickelt, hat hier gefehlt, ein weiterer Beweis dafür, daß die Lipoidkombination den spezifischen Mangel hier ausgeglichen hat. Wenn Stepp angesichts dieser Ergebnisse mit seinen Schlußfolgerungen über die chemische Natur des fettlöslichen Vitamins zurückhielt, so geschah das im Hinblick darauf, daß weitere Erfahrungen an einem größeren Tiermaterial mit den verschiedensten Kombinationen der betreffenden Substanzen erwünscht schien, bevor eine so entscheidende Frage als beantwortet gelten sollte. Es erscheint jedoch wünschenswert, die Ergebnisse dieser Versuche hier noch einmal zu unterstreichen, da es zu hoffen steht, daß die endgültige Erledigung der Frage bald erfolgt.

Von den in den Versuchen Stepps verwendeten Lipoiden hat das Kephalin sich in Versuchen von Oseki (109) als ein die Nährleistung eines qualitativ unzureichenden Futters verbessernder Stoff erwiesen. Dieser Forscher verwendete Weizenmehl als Futter für Mäuse und überzeugte sich davon, daß damit Mäuse nicht am Leben erhalten werden können. Zusatz von alkoholischen Extrakten aus Eigelb hatte einen ausgesprochen günstigen Einfluß. Ersatz des Eigelbs durch einzelne Lipoide hatte ein negatives Ergebnis, nur das Kephalin zeigte eine ausgesprochen lebensverlängernde Wirkung. Nach unseren heutigen Kenntnissen ist Weizenmehl nicht nur frei von A-, sondern auch von B -Vitamin, so daß also ein völliger Ausgleich nur durch Zugabe von B- und A -Vitamin zu erreichen gewesen wäre. Vielleicht ist die Wirkung des Kephalins in der Richtung zu suchen, daß es ein an dem Komplex Vitamin A beteiligter Körper ist.

In allerletzter Zeit hat Stepp im Verein mit Adolf Jeß und Woenckhaus Versuche unternommen, in denen die für A-Vitaminmangel charakteristische Augenerkrankung (die Keratomalazie) als Testobjekt zur Entscheidung der Frage dienen soll, ob eine Kombination von bestimmten Lipoiden das wirksame Prinzip enthält. Die Versuche sind zur Zeit im Gange.

Das fettlösliche Vitamin A ist, wie schon der Name sagt, in Fett löslich, es ist ferner löslich (davon wurde bereits des näheren gesprochen) in Alkohol und Äther, oder — richtiger — es ist je nach dem Ausgangsmaterial und dessen Vorbehandlung bald leichter in Alkohol, bald leichter in Äther löslich. Der fettlösliche Faktor A verhält sich hier ganz ähnlich wie das für die Phosphatide bekannt ist, die auch eine ganz verschiedene Löslichkeit zeigen, je nach der Reihenfolge, in der die Lösungsmittel aufeinander einwirken.

Es ist eine altbekannte Tatsache, daß es nicht möglich ist, aus trockenem Material alles Fett ohne vorherige Alkoholbehandlung zu gewinnen. Und ganz besonders gilt das für die fettähnlichen Stoffe und für das fettlösliche Vitamin A. Letzteres konnte Stepp überzeugend beweisen. Er unterwarf ein zur Ernährung von Mäusen ausreichendes Futter einer neuntägigen Extraktion mit Äther und fütterte mit diesem Material 10 weiße Mäuse. Nach Abschluß des Versuchs, der 50 Tage dauerte, waren alle Tiere gesund und in vorzüglicher Verfassung, ja sie hatten zum größten Teil erheblich an Gewicht zugenommen. Der Äther hatte in diesem Falle offenbar keine Spur des fettlöslichen Vitamins entfernt. Andererseits ist es möglich, mit Äther auch ohne vorherige Alkoholbehandlung aus feuchtem oder getrocknetem Eigelb wesentliche Mengen der wirksamen Substanz zu extrahieren. Es kommt also offenbar ganz darauf an, in welchem Zustande das Vitamin sich vorfindet, ob in freier oder gebundener Form. Schließlich sei hier noch darauf hingewiesen, wovon schon bei der Schilderung der Versuche mit A-vitaminfreier Nahrung die Rede war, daß das Vitamin bei allen Fetten, die sich wirksam erwiesen, an die Ölfraktion gebunden ist. Wenn man die höher schmelzenden Anteile von den niedriger schmelzenden trennt, indem man das Fett in warmen absoluten Alkohol von 40° einträgt und die Lösung dann bis zu — 15° abkühlt, wobei die höher schmelzenden Fette auskristallisieren, so kann man die flüssig bleibende Ölfraktion, die das Vitamin enthält, leicht von den Kristallmassen abtrennen.

Die wirksame Substanz ist gegen äußere Eingriffe nicht so unempfindlich, wie man früher geglaubt hat, und zwar scheint seine Empfindlichkeit größer zu sein, wenn sie in der „Ölfraktion" von den übrigen Begleitstoffen getrennt ist; letztere üben wohl eine Art von Schutzwirkung aus. So verträgt Butterfett $2^1/_2$stündiges Durchleiten von Dampf ohne Schaden, während die Wirksamkeit von Butteröl durch den gleichen Eingriff vernichtet wird. Gegen oxydative Einflüsse ist das fettlösliche Vitamin offenbar recht empfindlich. Man kann Butter zwar ohne Schaden 4 Stunden auf 120° erhitzen, dagegen wird der fettlösliche Faktor zerstört, wenn man während des Erhitzens einen Luftstrom durch das geschmolzene Fett hindurchleitet [Hopkins (8)].

Über die Verbreitung des fettlöslichen Vitamins in der Natur.

Tierische Gewebe.

Das fettlösliche Vitamin wurde, wie bei Besprechung der Versuche, die zum Nachweis dieses Vitamins führten, bereits dargelegt worden ist, zuerst in den verschiedensten tierischen Fetten festgestellt (77, 78, 79, 95, 96, 101). Ganz regelmäßig und sehr reichlich findet es sich im Fett der Milch, also in der Sahne und der Butter, im Rinderfett, in den Schweinsnieren, in der Leber besonders im Leberfett, im Dorschlebertran und im Kabeljauhoden. Außerordentlich arm an fettlöslichem Vitamin ist das Schweineschmalz. Zum Teil hängt das damit zusammen, daß die Schweine verhältnismäßig wenig mit Grünfutter ernährt werden, aus dem die Tiere ihr Vitamin beziehen, zum anderen Teil damit, daß bei der handelsmäßigen Bearbeitung des Schweinefetts (unter dauerndem Erhitzen auf 130° bei fortwährendem Rühren) der größte Teil des Vitamins zerstört wird.

Eine weitere höchst wichtige Quelle des fettlöslichen Vitamins sind die Hühnereier.

Den höchsten Gehalt an A-Vitamin hat unter allen Naturprodukten der Lebertran.

Pflanzenreich.

Das Vorkommen des fettlöslichen Vitamins im Pflanzenreich wurde erst wesentlich später festgestellt. Das Vitamin bildet einen ganz regelmäßigen Bestandteil vieler grüner Pflanzen, besonders des Spinats, der Kohlarten, des Salats, verschiedener Kleearten, des Lattichs, vieler Rüben u. a. m. Osborne und Mendel (98, 103), Mc Collum und seine Mitarbeiter (81) konnten aus Spinat, Kohl und Alfalfa (amerikanische Bezeichnung für eine Art von Sichelklee) durch Ätherextraktion eine an Vitamin A sehr reiche Fraktion erhalten, die etwa 3% der getrockneten Blätter an Menge ausmacht.

Aber nicht nur in den grünen Teilen der Pflanzen, auch in vielen Knollen- und Wurzelpflanzen kommt das fettlösliche Vitamin vor, wenn auch anscheinend in geringerer Menge. Nur die gelben Rübchen sind verhältnismäßig sehr reich daran, die Kartoffel dagegen enthält anscheinend nur ganz geringe Mengen.

In den Getreidekörnern finden wir das Vitamin A gleichfalls weit verbreitet, und zwar sitzt es hier meist im Embryo; wir finden es im Mais, im Roggen, im Weizen, im Hafer, in der Gerste, ferner in anderen Samen, im Baumwollsamen, im Sonnenblumensamen, ferner im Samen von Flachs, Hanf und Hirse, schließlich in den Sojabohnen.

Merkwürdigerweise sind die aus den genannten Samen gewonnenen Öle und Fette ausgesprochen arm an Vitamin A, offenbar deshalb, weil es hier nicht in freiem Zustande, sondern gebunden an andere Substanzen vorkommt und daher bei der Gewinnung der Pflanzenöle und -fette im Ausgangsmaterial zurückbleibt. Durch primäre Alkoholbehandlung und nachfolgende Ätherextraktion läßt es sich dagegen gewinnen. Die aus Pflanzenfetten und -ölen dargestellten Margarinepräparate enthalten daher nur sehr wenig Vitamin A, am meisten noch die Oleomargarine ("Oleo-oil"margarine der Amerikaner); praktisch als fast völlig frei von Vitamin A sind zu betrachten das Mandel-, das Olivenöl, das Kokosnußöl, das Raps-, das Baumwollsaat-, Palmkern- und Babassuöl.

Eine besondere Stellung nimmt die Tomate mit ihrem großen Reichtum an fettlöslichem Vitamin ein. Im übrigen enthalten die Früchte anscheinend nur ganz geringe Spuren von Vitamin A, wenigstens gilt das für die Trauben und die Zitrone. Eingehendere Untersuchungen zu dieser Frage stehen noch aus.

Der pflanzliche Organismus als die hauptsächlichste Bildungsstätte des fettlöslichen Vitamins in der Natur.

Die Forschungen über das fettlösliche Vitamin aus den letzten Jahren haben zu der wichtigen Erkenntnis geführt, das alles fettlösliche Vitamin, das sich in tierischen Geweben findet, letzten Endes dem Pflanzenreich entstammt.

Eine Ausnahme scheinen nur die Eier der Vögel zu machen; denn nach allem, was man annehmen darf, ist der A-Vitamingehalt der Hühnereier größer als der Gehalt der Nahrung, bei der die Eier gelegt werden. Es handelt sich bei dem A-Vitamin, wie wir bereits in einem früheren Kapitel ausgeführt haben, zum Teil um streng exogene Körper, d. h. um Substanzen, die der tierische Organismus nicht selbst zu bilden vermag, die er vielmehr aus dem Pflanzenreich übernehmen muß. Als einer dieser Körper ist sicherlich das Cholesterin (bzw. die Phytosterine) anzusprechen; daß der Tierkörper die Phytosterine zu Cholesterin umzubauen vermag, ist außerordentlich wahrscheinlich.

Der mehr oder minder große Reichtum an Vitamin A im Fett und in den Geweben verschiedener Tiere ist, wie wir jetzt wissen, streng abhängig von der Zufuhr in der Nahrung. Diese Tatsache ist hier nicht nur in wissenschaftlicher, sondern vor allem auch in praktischer Hinsicht von allergrößter Bedeutung. So ist die Milch von Kühen in der Zeit, in der sie sich auf der Weide befinden, viel reicher an A-Vitamin als zu der Zeit, wo sie im Stall gefüttert werden. Auch bei stillenden Müttern ist eine genügende Zufuhr von Vitamin A (durch reichliche Aufnahme von Butter, Milch, Sahne, Eiern und grünen Gemüsen) für die Güte der Milch von allergrößter Wichtigkeit. Ein sehr lehrreiches Beispiel für das bessere Gedeihen eines Brustkindes bei reichlicherer Aufnahme von Vitaminen (besonders auch des fettlöslichen) in der mütterlichen Nahrung gibt Elsie J. Dalyelle (31) aus ihren Wiener Beobachtungen.

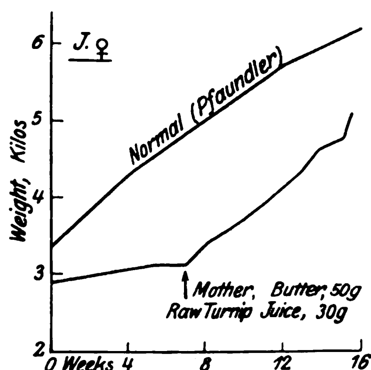


Abb. 3. Die Kurve ist dem Bericht über die Diskussion zur Vitaminfrage im Brit. med. Journal Nr. 3109 (1920) entnommen (vgl. Literaturverzeichnis Nr. 31).

Ein Brustkind, das anfangs nur ungenügend gedeihen wollte, zeigt einen ganz erstaunlichen Gewichtsanstieg in dem Augenblick, als der mütterlichen Nahrung täglich 50 g Butter und 30 g rohen Saftes aus Steckrüben zugelegt werden. Das 6 Wochen alte Kind, das bei der Geburt nur 100 g zugenommen hatte, entwickelt sich von nun ab wie ein normales Kind. Bemerkt zu werden verdient, daß die Milchmenge bei der Mutter durch die Zulage nicht vermehrt wurde. Die beigegebene Kurve veranschaulicht die Wirkung des Zusatzes sehr deutlich (vgl. Abb. 3).

Eine wichtige Beobachtung aus den letzten Jahren, die von amerikanischen Autoren gemacht wurde, soll hier noch kurz angeführt werden. Es konnte festgestellt werden, daß bei gewissen Pflanzen der Gehalt an fettlöslichem Vitamin in ganz strengen Beziehungen steht zu ihrem Gehalt an einem gelben Farbstoff (Karotin). Karotten und Tomaten erwiesen sich um so vitaminreicher, je größer ihr Farbstoffgehalt war. Im Hinblick hierauf hat man an eine Identität des gelben Farbstoffes mit dem A-Vitamin gedacht. Diese Annahme ist jedoch nach den Untersuchungen Steenbocks und seiner Mitarbeiter nicht haltbar. Richtig ist nur, daß der Farbstoffgehalt einen guten Indikator abgibt für den Reichtum an Vitamin A [1]).

[1]) Zit. nach Mendel (10).

Das gilt auch für die Butter, gelbe Butter ist viel reicher an Vitamin A als weiße Butter.

Die Insuffizienzerscheinungen bei ungenügendem Gehalt der Nahrung an fettlöslichem Vitamin A im Tierexperiment.

Wir kennen heute eine ganze Reihe von Krankheitszuständen, die regelmäßig bei Tieren zur Beobachtung kommen, deren Nahrung einen Mangel an Vitamin A aufweist. Man darf sie heute mit aller Sicherheit als Insuffizienzerscheinungen bezeichnen, da es regelmäßig und leicht gelingt, sie durch Zufuhr von Vitamin A, nicht aber durch Beibringung eines anderen Vitamins zum Verschwinden zu bringen.

Ungenügende oder vollkommen fehlende Zufuhr von A-Vitamin wird (am raschesten und ausgesprochensten bei jungen wachsenden Tieren) beantwortet mit dem Auftreten folgender Erscheinungen:

1. Wachstumsstillstand und Körpergewichtsabnahme (nutritive collapse der Amerikaner),
2. Xerophthalmie und Keratomalazie,
3. Störungen der Knochenentwicklung (Rachitis, Osteoporose usw.),
4. Phosphatsteine im Harntraktus.

Wachstumsstillstand und Körpergewichtsabnahme.

Die bei ungenügender Zufuhr von Vitamin A sehr bald sich geltend machenden Erscheinungen, Stillstand des Wachstums und Körpergewichtsverfall, waren die ersten Symptome, die als Ausdruck des A-Vitaminmangels beobachtet wurden. Wir sind hierauf bereits früher ausführlich eingegangen (S. 89 und folgende). Die Unentbehrlichkeit des Vitamins A für den Aufbau der Körpergewebe und für die Erhaltung ihres Bestandes ist als eine allgemeine Eigenschaft aller Vitamine zu bewerten. Wir werden später hören, daß, ebenso wie das fettlösliche Vitamin, auch das antineuritische (B) und das antiskorbutische (C) Vitamin für einen normalen Anwuchs unentbehrlich sind. Nur besteht bis jetzt noch keine Möglichkeit, sich eine richtige Vorstellung von der Art zu machen, wie diese Wirkung sich vollzieht.

Dagegen sind die folgenden Insuffizienzerscheinungen streng charakteristisch für die ungenügende Zufuhr an Vitamin A.

Xerophthalmie und Keratomalazie.

Daß Augenerscheinungen bei Tieren, die mit künstlichen Nahrungsgemischen gefüttert werden, zuweilen auftreten, ist schon seit langer Zeit bekannt; zuerst wurde von Falta und Noeggerath (36), dann von dem Augenarzte Knapp (37) darauf hingewiesen. Man dachte damals schon an das Fehlen gewisser Stoffe in der Nahrung, ohne aber sich bestimmte Vorstellungen machen zu können. In klarerer Weise äußerten sich als erste Mendel und Osborne (108) im Jahre 1913; "Another type of nutritive deficiency exemplified in a form of infectious eye disease prevalent in animals inappropiately fed is speedily alleviated by the introduction of butterfat into the experimentals rations." Kurze Zeit später wurde von den gleichen Autoren festgestellt, daß Schweineschmalz die

Augenerkrankung nicht zu verhindern vermöge, wohl aber sei hierzu, und zwar in sehr ausgesprochenem Maße, Butterfett oder Lebertran geeignet, die beide auch eine unzweifelhafte Heilwirkung bei bereits bestehender Erkrankung zeigten. Im Jahre 1915 konnten dann Freise, Goldschmidt und Frank (39) diese infektiöse Augenerkrankung als typische Keratomalazie erkennen. Bei jungen wachsenden Ratten, an denen sie ihre Versuche anstellten, traten ungefähr 3 Wochen nach Beginn der künstlichen Ernährung (verwendet wurde das Hopkinssche Nährstoffgemisch) die ersten Augenerscheinungen auf. Es kam zu Ausfall der Lidhaare und Enophthalmus, in der 5.—6. Woche wurde dann die Hornhaut trocken, trübte sich und verfiel schließlich ulzerös, jedoch ohne stärkere entzündliche Erscheinungen. Die histologische Untersuchung der Hornhaut zeigte das typische Bild der Keratomalazie, wie es aus der menschlichen Säuglingspathologie bekannt ist. Steht die Krankheit noch im Beginn, so kann man durch Zufuhr von Vitamin A (Butterfett, Lebertran usw.) die Erscheinungen sehr rasch zum Verschwinden bringen.

Je jünger das Versuchstier ist, um so schneller kommt das Krankheitsbild zur Entwicklung. W. Stepp sah im Verein mit Adolf Jeß und Woenckhaus bei Tieren im Gewicht von 40—60 g am 21. Tag des Versuches die ersten Erscheinungen auftreten; die weitere Entwicklung ging so stürmisch vor sich, daß schon nach 26—28 Tagen die schwersten Hornhautveränderungen mit allgemeiner Panophthalmie vorhanden waren; von drei Tieren blieb kein einziges verschont[1]). Bei erwachsenen Tieren sollten, wie Freise, Goldschmidt und Frank annahmen, die Erscheinungen ganz ausbleiben. Das ist indessen nicht richtig. W. Stepp und Woenckhaus beobachteten auch bei alten Tieren das typische Krankheitsbild, und die gleichen Befunde wurden auch von Osborne und Mendel (108) erhoben.

Obwohl die Pathogenese der Keratomalazie als Insuffizienzkrankheit durch die mannigfachsten Beobachtungen vollkommen sichergestellt war, möge an dieser Stelle auf die wichtigen statistischen Erhebungen von Mendel und Osborne (108) hingewiesen werden, durch die die Beweisführung ganz besonders zwingend gestaltet wird. Mendel und Osborne haben von ihrem gewaltigen Tiermaterial tausend Ratten, die mit den verschiedensten Nahrungsgemischen gefüttert wurden, ganz besonders auf das Vorkommen der infektiösen Augenerkrankung untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in der folgenden Tabelle niedergelegt (108).

Table 1. — Incidence of eye diseases in rats 5000—5999.

	Total number	Number with eye symptoms
on diets deficient in fat soluble vitamin	136	69
on diets deficient in water soluble vitamin (B)	225	—
on diets otherwise deficient	90	—
on diets experimental but presumably adaequate	201	—
on mixed food (stock animals)	348	—
	1000	69

Die Tabelle bedarf keiner besonderen Erläuterungen.

[1]) Noch nicht veröffentlichte Versuche.

Störungen der Skelettentwicklung.

Die englischen Gelehrten, die sich mit der Vitaminforschung befassen, haben das fettlösliche Vitamin auch als antirachitisches Prinzip bezeichnet, um damit die ihrer Meinung nach überragende Bedeutung dieses Stoffes für eine normale Skelettentwicklung zu kennzeichnen (7). Sie stützen sich dabei im wesentlichen auf die in den letzten Jahren von Eduard Mellanby im größten Umfange an (400) Hunden ausgeführten Untersuchungen (88). Es handelte sich hier durchweg um junge, im Wachstum begriffene Tiere, die mit den verschiedensten Kombinationen von Nahrungsmitteln, die alle arm an Vitamin A waren, ernährt wurden. Bei diesen Tieren konnte Mellanby an Hand von Röntgenbildern und histologischen Präparaten zeigen, daß die Knochenbildung nicht normal erfolge, sondern sich in einer Weise vollziehe, die an die menschliche Rachitis erinnere. Doch ist, wie Mellanby selbst zugibt, das Vitamin A nicht die einzige bestimmende Größe, vielmehr haben noch zahlreiche andere Faktoren einen mitbestimmenden Einfluß. So gibt es Momente, die die Entwicklung der Knochenveränderungen begünstigen. Dahin gehören z. B. ungünstige äußere Lebensbedingungen. Werden die Hunde in engen Käfigen gehalten, haben sie nur wenig Bewegung und kommen sie nicht genügend an die frische Luft, so treten die krankhaften Störungen rascher ein. Ein anderes, in dem gleichen Sinne wirkendes Moment ist eine sehr starke Beteiligung der Kohlehydrate an der Gesamtkalorienzufuhr unter gleichzeitiger Reduktion des Fleisches. Im Gegensatz hierzu wirken günstige Lebensbedingungen (helle luftige Käfige, freies Herumlaufenlassen), dann reichlicher Fleischgehalt der Nahrung der Entwicklung der Knochenveränderungen entgegen. Welch weitere Momente noch bei der Ausbildung der Skelettstörungen eine Rolle spielen können, zeigen die Beobachtungen Mellanbys über die Wirkung einer sehr reichlichen Kaseinzufuhr; dabei treten ganz besonders schwere Knochenveränderungen auf. Die bei der Verbrennung des Kaseins gebildete Phosphorsäure bindet offenbar reichlich Kalzium und entzieht dieses dem Bedarf des wachsenden Knochens. In der Milch ist das Verhältnis der Phosphorsäure zum Kalzium offenbar äußerst fein eingestellt, und man wird es nicht ohne Schaden stören dürfen. Von den Ausführungen Mellanbys verdienen dann noch seine Angaben über den verschiedenen Kalkgehalt der Nahrungsmittel Berücksichtigung. Mellanby macht darauf aufmerksam, daß gerade diejenigen Nahrungsmittel, die arm an fettlöslichem Vitamin A sind, auch verhältnismäßig wenig Kalzium enthalten, während umgekehrt andere Nahrungsmittel mit reichlichem Gehalt an A-Vitamin (bei deren Vorherrschen in der Kost Rachitis selten auftritt) auch einen sehr hohen Kalkgehalt aufweisen. Zu den ersteren (den kalkarmen) gehören Weißbrot, Zucker, Margarine, Kartoffeln, Reis; zu den letzteren (den kalkreichen) dagegen Milch, Eier, Gemüse, Hafermehl. Wir sehen hier ein Zusammengehen von fettlöslichem Vitamin A mit reichlichem Kalkgehalt. Die hier angeschnittenen, wie man sieht, äußerst wichtigen Fragen, die der großen Bedeutung der anorganischen Salze gerecht werden, wurden nun in allerjüngster Zeit in der glücklichsten Weise gefördert von E. V. McCollum, Nina Simonds, P. G. Shipley und E. A. Park (84—87, 114—117). Diese Forscher haben in zahlreichen Versuchen an jungen wachsenden Ratten nicht

nur dem fettlöslichen Vitamin A und dem Kalk, sondern auch dem dritten, für die Knochenbildung wichtigen Faktor ihre Aufmerksamkeit geschenkt, nämlich der Phosphorsäure. Sie wiesen zunächst darauf hin, daß die Rachitis besonders dann auftritt, wenn nicht nur ein Mangel an dem Vitamin A besteht, sondern auch ein solcher an Phosphaten. Das Gleiche gilt für ungenügende Zufuhr von Kalzium. Ist in einer Nahrung reichlich Phosphat und Kalzium vorhanden, so genügt eine sehr kleine Menge von A-Vitamin zur normalen Skelettentwicklung. Ist die Nahrung an Kalk verhältnismäßig arm, so kann bei reichlichem Angebot an Vitamin A die Knochenstörung ausbleiben; offenbar ist bei reichlichem Vitamingehalt der Nahrung die Ausnutzung des Kalkes optimal. Wir möchten an dieser Stelle die um die Erforschung der experimentellen Rachitis so hoch verdienten Forscher, die Physiologen Mc Collum und Simmonds, sowie die Kinderärzte Shipley und Park selbst zu Worte kommen lassen (85)[1]: "Apparently in the rat the profound disturbances in the disposition of lime salts in cartilage and bone and the changes in the cells of those tissues which give rise to the pathological complex known as rickets may be produced by disturbances in the diet of the optimal ratio between calcium and phosphorus in the absence of an amount of an organic substance contained in cod liver oil sufficient to prevent them." Sie sagen dann weiter: ". . . . that in so far as calcium and phosphate are concerned, the physiological relation in the diet between the two is of infinitely greater importance in insuring normal calcification than the absolute amount of the salt themselves."

Mc Collum und seine Mitarbeiter haben dann des weiteren wichtige Unterschiede im Verhalten des Lebertrans und des Butterfetts festgestellt. Während bei normalem Phosphat- und Kalziumgehalt der Nahrung Butterfett und Lebertran gleich günstig wirken, stellt sich ein deutlicher Unterschied heraus, sobald das Angebot an Kalzium im Verhältnis zum Phosphat gering wird. Bei einem solchen Kostsatz erweist sich der Lebertran dem Butterfett als weit überlegen. Die amerikanischen Forscher schließen aus dieser Überlegenheit des Lebertrans, daß in ihm besondere Stoffe enthalten sind, die dem Butterfett fehlen.

Diese Beobachtung steht ebenso, wie die im folgenden mitgeteilten, in bestem Einvernehmen mit den Erfahrungen der Kinderkliniker, denen von jeher die bedeutsame Rolle des Lebertrans bei der Verhütung und Bekämpfung der Rachitis geläufig war.

Die in den letzten Jahren mehr und mehr gewürdigte Rolle des Sonnenlichtes im Kampfe gegen die Rachitis ist nun auch im Tierexperiment klar gelegt worden. Mc Collum, Simmonds, Shipley und Park fütterten Ratten mit Kostsätzen, die sehr reich an Kalzium, aber arm an Phosphaten und Vitamin waren, mit einem Futter also, das erfahrungsgemäß zu schwerer Rachitis führt (85). Wurden solche Tiere dem Sonnenlicht ausgesetzt, so blieben die Knochenveränderungen aus, d. h. die Wirkung des Sonnenlichts hatte den gleichen Einfluß wie Zufuhr von Lebertran. Der Körper wird durch die

---

[1]) S. 524, 525.

Einwirkung beider Faktoren in den Stand gesetzt, das ihm dargebotene Minimum maximal auszunutzen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen konnten jüngst von Alfred F. Heß, Lester J. Unger und A. M. Pappenheimer (59) bestätigt werden.

Phosphatsteine im Harntraktus.

Osborne und Mendel beobachteten bei ihren zahlreichen Fütterungsversuchen mit A-vitaminfreier Kost an Ratten ein überraschend häufiges Vorkommen von Phosphatsteinen in den Harnwegen (94). Die Analyse der Konkremente ergab, daß sie aus Kalzium- und Magnesiumphosphaten bestanden. Ein überzeugender Beweis für die Abhängigkeit des Befundes der Ernährung ist bisher noch nicht erbracht worden. Immerhin ist die Häufigkeit so ausgesprochen, daß sie auffallen und zu weiterer Beobachtung auffordern muß. Irgendwelche Hypothesen über die Art eines solchen Zusammenhangs aufzustellen, erscheint uns zur Zeit nicht statthaft.

Die Insuffizienzerscheinungen bei ungenügendem Gehalt der Nahrung an Vitamin A beim Menschen.

Die im Tierexperiment gewonnenen Anschauungen über die Unentbehrlichkeit des fettlöslichen Vitamins haben für die klinische Medizin die allergrößte Bedeutung erlangt. Wie wir sehen, macht sich der Mangel an Vitamin A ganz besonders in der Zeit des Wachstums geltend, und so ist es nicht zu verwundern, daß durch die neuen Gesichtspunkte in erster Linie die Kinderheilkunde befruchtet wurde, der sich mit der Vitaminlehre ein neues ausgedehntes Arbeitsfeld erschloß.

Es darf gleich vorneweg bemerkt werden, daß die Erscheinungen bei A-Vitaminmangel sich am Menschen in fast vollkommen gleichartiger Weise geltend machen wie am Tier. Nur werden hier wohl so gut wie niemals so strenge Bedingungen obwalten, wie man sie im Laboratoriumsversuch künstlich setzt, d. h. es handelt sich hier wohl stets nur um einen relativen, kaum jemals dagegen absoluten Mangel an Vitamin A. Wir dürfen daher in der menschlichen Pathologie auch niemals so schwere Krankheitsbilder erwarten wie im Tierexperiment.

Ungenügende Entwicklung bzw. Entwicklungsstillstand bei Säuglingen infolge Mangels an Vitamin A in der Nahrung.

Beispiele von aufgehaltener oder schlechter Entwicklung bei Säuglingen infolge Mangels an fettlöslichem Vitamin in der Nahrung stehen uns besonders aus den Kriegsjahren und aus der Zeit nach dem Kriege leider in großer Zahl zur Verfügung. Infolge der herrschenden Milchknappheit war es nicht immer möglich, für die künstlich ernährten Säuglinge die genügende Menge Vollmilch zu beschaffen. Oft genug mußte an Stelle von Vollmilch Magermilch verabreicht werden und selbst diese nur in ungenügender Menge. Aber auch die Kost der stillenden Mutter enthielt vielfach nur ganz unzureichende Mengen des fettlöslichen Vitamins, was zur Folge hatte, daß auch die Milch der Brustkinder

vielfach nicht vollwertig war. Einen derartigen, die Verhältnisse ganz ausgezeichnet beleuchtenden Fall, den Elsie J. Dalyell (31) in Wien beobachtete, haben wir bereits oben mitgeteilt und gleichzeitig die dazu gehörige Kurve gebracht (s. S. 98). Bei Flaschenkindern, die infolge ungenügender Zufuhr von Vitamin A nicht wuchsen und in dem Gewicht hinter gesunden Kindern gleichen Alters zurückblieben, brachte, wie Elsie J. Dalyell und Harriette Chick gleichfalls an Wiener Kindern zeigen konnten, Zulage von Butter oder Lebertran in geradezu zauberhafter Weise die entscheidende Wendung zum Besseren.

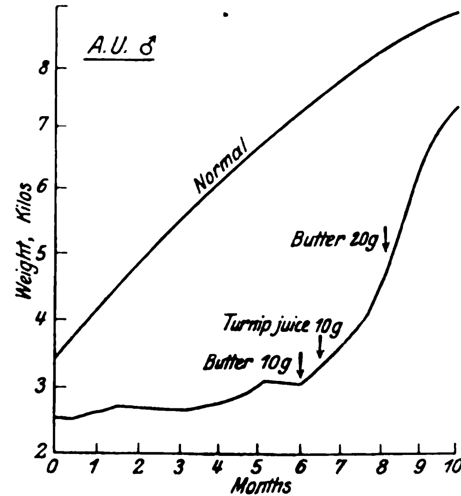


Abb. 4. Die Kurve ist dem Bericht über die Diskussion zur Vitaminfrage im Brit. med. Journal Nr. 3109 (1920) entnommen (vgl. Literaturverzeichnis Nr. 31).

Im nachfolgenden sei ein solches Beispiel aus den Berichten der englischen Forscherinnen angeführt.

Ein künstlich ernährtes Kind von 6 Monaten, das nur 3 kg wog (4 kg weniger als ein Kind gleichen Alters) und nur ganz langsam und ungenügend zunahm, zeigte eine ganz ausgesprochene Besserung und ein steiles Ansteigen der Gewichtskurve, als seiner Nahrung täglich 10 g (später 20 g) Butter und 10 g rohen Steckrübensaftes zugefügt wurde. Im übrigen war die Diät so weit geändert worden, daß die Gesamtkalorienzahl im ganzen niedriger war als zuerst. Nach 4 Monaten wog das Kind $7^1/_2$ kg, d. h. es stand hinter Kindern seines Alters nur um $2^1/_2$ kg zurück (vgl. Abb. 4).

Die Wirkung des fettlöslichen Vitamins tritt hier mit der gleichen Schärfe hervor wie im Tierexperiment; allerdings waren in dem Rübensaft neben dem fettlöslichen Vitamin auch noch die beiden anderen Vitamine gereicht worden.

Xerophthalmie und Keratomalazie beim Menschen.

Die Keratomalazie des Säuglings war den Kinderärzten schon lange als eine mit der Ernährung zusammenhängende Störung bekannt, ohne daß man freilich früher in den Zusammenhang einen näheren Einblick gehabt hätte. So hat schon im Jahre 1885 T. Inouye[1]) die in Japan besonders bei Kindern häufig vorkommende Erkrankung, Kamme genannt, auf ungenügende Ernährung zurückgeführt und sie für eine häufige Ursache der Erblindungen angesprochen. Der Japaner Mori[1]) hat dann im Jahre 1904 die bei japanischen Kindern, deren Ernährung vorwiegend vegetabilische war unter völligem Ausschluß der Fette, häufig beobachtete Xerose der Kornea und Keratomalazie (japanisch „Hikan“ genannt), als eine Störung bezeichnet, die auf ungenügende Zufuhr von Fett zurückzuführen sei. Es gelang ihm zu zeigen, daß durch

[1]) Siehe Stepp (132).

Darreichung von Lebertran die Erkrankung rasch zur Heilung gebracht werden könne. Umfassende Beobachtungen wurden dann in den letzten Jahren von dem Dänen C. E. Bloch (29) mitgeteilt. Bei den auf einer Abteilung des Reichshospitals zu Kopenhagen verpflegten Kindern, in deren Kost Butter, Eier, Sahne oder Vollmilch vollkommen fehlten — auch zum Kochen der Speisen wurden diese Nahrungsmittel nicht verwendet, sondern an deren Stelle nur Magermilch oder Margarine —, wurde sehr häufig Xerosis der Konjunktiva und Kornea, sowie Keratomalazie beobachtet, während auf einer Abteilung, wo die Kinder Vollmilch erhielten, diese Störungen niemals auftraten. Bloch konnte nun zeigen, daß die Erkrankung bei Darreichung von Sahne oder Lebertran rasch ausheile. Auf Grund seiner eingehenden Studien gelangte Bloch zu der Überzeugung, daß die wichtigste Ursache für die große Häufigkeit von blinden Kindern in Dänemark diese Augenerkrankung sei, die auf die fast ausschließliche Verwendung von Mager- und Buttermilch statt Vollmilch und von Margarine statt Butter bei der Ernährung der Kinder auf dem Lande zurückzuführen sei. Geradezu schlagend wird die Richtigkeit der Beweisführung Blochs bewiesen durch die Feststellung, daß mit dem Jahre 1918, wo Dänemark infolge der deutschen U-Boot-Blockade die von ihm produzierte Butter nicht mehr in genügendem Maßstabe ausführen konnte, sondern öffentlich zu bewirtschaften gezwungen war, die Xerophthalmie und Keratomalazie in Dänemark auf einmal verschwand (30). Der Preis der Butter stellte sich nämlich jetzt so niedrig, daß sie auch den unbemittelten Schichten der Bevölkerung zugänglich wurde und die Margarine vollkommen verdrängte.

Zahlreiche wichtige Einzelbeobachtungen, die sich mit den Erfahrungen Blochs vollkommen decken, verdanken wir den Studien von E. J. Dalyell und Harriette Chick (8) während ihrer Wiener Tätigkeit.

Sehr lehrreich ist u. a. folgender von ihnen mitgeteilter Fall von Zwillingen, die infolge ungenügender Zufuhr von Milchfett stark in ihrer Entwicklung zurückgeblieben waren. Sie wogen, trotzdem sie bereits 8 Monate alt waren, nur 4,2 und 3,5 kg. Bei dem einen der Kinder, einem Mädchen, einem elenden blassen Geschöpfchen mit nur 38% Hämoglobin, traten die Erscheinungen der Keratomalazie auf. Die Behandlung war zunächst rein lokal, es konnte jedoch nicht der geringste Erfolg erzielt werden. Nunmehr erhielt das Kind täglich 10 g Lebertranemulsion und 20 g Butter, so daß die tägliche Fettzufuhr sich nun auf etwa 35—40 g stellte. Der Erfolg der Verordnung war schlagend: Die Besserung trat augenblicklich ein und nach 14 Tagen war das Augenleiden geheilt. Nach 2 ½ Monaten war das Kind kaum wiederzuerkennen, es sah frisch und rosig aus, sein Gewicht war von 3,5 auf 5,6 kg und sein Hämoglobingehalt von 38 auf 70% gestiegen.

Wir sehen hier also die schweren, bei ungenügender Zufuhr von Vitamin A entstandenen Insuffizienzerscheinungen, den Entwicklungsstillstand und die Keratomalazie, unter dem Einfluß reichlicher Aufnahme des mangelnden Stoffes prompt verschwinden.

Die Keratomalazie beim Menschen ist nach dem, was hier nur in Kürze ausgeführt werden konnte, ein getreues Abbild der Avitaminose beim Tier und zeigt die gleiche Beeinflußbarkeit durch Ausgleichung des Nahrungsmangels wie im Experiment.

Störung der Skelettentwicklung und -erhaltung beim Menschen (Rachitis, Hungerosteomalazie).

In dem früheren Kapitel über die Störung der Skelettentwicklung beim Tier als Folge des spezifischen A-Vitaminmangels haben wir bereits betont, daß die englischen auf dem Gebiete der Vitaminlehre arbeitenden Forscher (Committee on accessory food factors) damit, daß sie das fettlösliche Vitamin als antirachitisches Prinzip bezeichneten, sich zu der Auffassung bekannten, daß im Mittelpunkt der Insuffizienzerscheinungen die Störung der Knochenbildung stände. Mit dieser Anschauung haben die englischen Gelehrten auch gleichzeitig ihrer Stellung zur menschlichen Rachitis Ausdruck gegeben. Nun hat ja freilich E. Mellanby (88) selbst, auf dessen Forschungen sich die Engländer in erster Linie stützen, ausdrücklich hervorgehoben, daß die Entwicklung der der menschlichen Rachitis analogen Erscheinungen bei seinen Versuchshunden nicht ausschließlich durch A-Vitaminmangel bestimmt werde, sondern auch noch durch andere Momente. Man konnte sich also mit Recht fragen, ob die Bezeichnung antirachitisches Prinzip für das Vitamin A glücklich gewählt sei; denn damit war die Rachitis kurzweg als Avitaminose gekennzeichnet. Die Erfahrungen der Kinderärzte ließen sich jedoch mit einer solchen Auffassung nicht ohne weiteres in Einklang bringen, und so hat man sich vielfach, besonders in den Kreisen deutscher und amerikanischer Pädiater, gegenüber der Zurechnung der Rachitis zu den Avitaminosen zurückhaltend gezeigt. Es wurde von mehreren Autoren, u. a. auch von Klotz (71) geltend gemacht, daß Rachitis auch bei reichlichem Gehalt der Nahrung an Vitamin A auftreten könne und daß umgekehrt bei der gleichen Kostform, bei der die Krankheit entstanden sei, die Störungen ausheilten, wenn man die Kinder unter günstige hygienische Außenbedingungen bringe und insbesondere mit Sonnenlicht (oder der künstlichen Höhensonne in Gestalt der Quarzlampe) behandle. Weiter hat Klotz darauf hingewiesen, daß Eälle bekannt seien, wo von zwei Kindern, die von der gleichen Amme gestillt würden, das eine rachitisch werde, während bei dem anderen eine vorher vorhandene Rachitis zur Ausheilung käme.

Für den Ausgleich mancher bisher nur schwer erklärbarer Unstimmigkeiten sind, wie wir glauben möchten, die in dem früheren Kapitel (über die Skelettstörungen beim Tier) eingehend besprochenen Forschungen von Mc Collum und seinen Mitarbeitern (77, 84—87) von größter Bedeutung. Wir möchten hier nur kurz zusammenfassend noch einmal darlegen, welche Faktoren für eine normale Skelettentwicklung gegeben sein müssen, und in welcher Weise das Zurücktreten eines Faktors durch eine Veränderung der anderen Faktoren ausgeglichen werden kann. Neben dem fettlöslichen Vitamin A spielt das Angebot an Kalzium und Phosphaten eine große Rolle. Daß die Knochenbildung nicht normal erfolgen könne, wenn die Nahrung arm an Kalzium ist, war von jeher eine Selbstverständlichkeit. Auf der anderen Seite ist es aus zahlreichen klinischen Erfahrungen schon lange bekannt, daß mit einer reichlichen Zufuhr von Kalk bei Rachitis an sich nichts genützt ist. Heute wissen wir, daß dem Organismus für eine normale Knochenentwicklung Kalzium und Phosphate in ausreichender Menge zur Verfügung stehen müssen neben einer bestimmten Minimalmenge von fettlöslichem Vitamin. Und zwar ist bei

reichlichem Angebot der anorganischen Substanzen die notwendige Vitaminmenge verhältnismäßig klein. Ist die Zufuhr von Kalzium vergleichsweise gering, so kann durch reichliche Zufuhr von Vitamin A eine Störung der Knochenentwicklung, die der bei der menschlichen Rachitis in vielen Punkten sehr ähnlich ist, vermieden werden; der angebotene Kalk wird dann maximal ausgenutzt. Man kann sagen, je geringer das Angebot an Kalzium, um so höher der Bedarf an Vitamin A.

Ähnlich wie ungenügende Kalziumzufuhr wirkt Mangel an Phosphaten in der Nahrung. Wir sehen hier also eine ausgesprochene Wechselwirkung zwischen den drei für die Skelettentwicklung wichtigen Faktoren. Das fettlösliche Vitamin A hat eine wichtige Aufgabe zu erfüllen bei der Apposition des Kalkes. Nach den neuen Untersuchungen von Mc Collum und seinen Mitarbeitern sind die wirksamen Stoffe in viel höherem Maße im Lebertran als im Butterfett enthalten; die Keratomalazie hingegen läßt sich ebensogut durch Butterfett wie durch Lebertran beeinflussen. Diese neuen Ergebnisse werden voraussichtlich dazu führen, daß der Komplex „fettlösliches Vitamin" in die verschiedenen wirksamen Faktoren aufgelöst werden wird.

Zu der Frage der Abhängigkeit der Kalkapposition vom Vitamin A haben vor kurzem Freise und Rupprecht wichtige Beobachtungen gezeigt (40). Diese Forscher zeigten an der Hand von genauen Kalkbilanzen bei rachitischen Kindern, daß die Kalkretention — bei genau sich gleichbleibender Kalkzufuhr — ganz erheblich verbessert werden kann, wenn man den Kindern frischen Preßsaft aus gelben Rübchen reicht; vorheriges Erhitzen auf 120° nimmt dem Saft die spezifische Wirkung. Diese Untersuchungen zeigen die Bedeutung des Vitamins A[1]) für die regelrechte Verwertung des Kalkes so recht überzeugend.

Freilich über die Art, wie diese Wirkung zu denken ist, wissen wir gar nichts. Man muß sich hier daran erinnern, daß die Wirkung des Lebertrans anscheinend weitgehend ersetzt werden kann durch den Einfluß von Sonnenbestrahlungen. Die klinischen Erfahrungen stehen hier wiederum im besten Einklange mit den in letzter Zeit von Mc Collum und seinen Schülern (86) veröffentlichten Ergebnissen des Tierexperiments. Vielleicht sind die jüngst von Alfred J. Heß und P. Gutmann-New York (61) erhobenen Befunde, daß ebenso wie nach Lebertranzufuhr auch unter dem Einfluß von Sonnenbestrahlungen der Phosphatgehalt des Blutes von rachitischen Kindern ansteigt, geeignet, der Forschung weiter zu helfen. Bei der Wirkung der Sonnenstrahlen denkt man unwillkürlich an eine Beeinflussung der Drüsen mit innerer Sekretion, von denen wir wissen, daß sie in ihren Wechselwirkungen den Stoffwechsel entscheidend beeinflussen, und zwar vor allem an die Nebennieren. Es sei hier nur an die Adrenalinbehandlung der Rachitis durch Stöltzner erinnert.

Nach allem, was heute zu der Frage, ob die Rachitis eine A-Vitaminose ist, bekannt ist, dürfen wir es als sichergestellt betrachten, daß eine bestimmte

---

[1]) Daß die anderen Vitamine in dem Rübensaft nicht das Wirksame gewesen sein können, darf man vielfachen anderen Erfahrungen entnehmen.

Menge von fettlöslichem Vitamin für die normale Skelettwirkung unentbehrlich ist. Jedoch ist der Bedarf daran verschieden, je nach dem Verhältnis von Kalzium und Phosphaten in der Nahrung. Insoferne nimmt die Rachitis unter den A-Vitaminosen eine Sonderstellung ein, denn bei dieser Störung ist das Vitamin nur eine von mehreren bestimmenden Größen.

Im Vergleich zur Rachitis ist über die Stellung der sogenannten Hungerosteomalazie in der Vitaminfrage verhältnismäßig wenig Gesichertes zu sagen. Jedoch kann wohl nach dem, was aus klinischen Beobachtungen bekannt geworden ist, kein Zweifel darüber bestehen, daß überall da, wo die Erkrankung auftrat, die Nahrung schwerste Mängel in bezug auf die Fettzufuhr aufwies, und daß gerade die „Edelfette" (Lipoide) nur in ganz ungenügender Menge zur Aufnahme kamen. Ein Mangel an Vitamin A bestand hier also zweifellos, so daß wir im Hinblick auf die weiter sichergestellte Tatsache, daß die Verordnung von Butter, Sahne, Lebertran ganz regelmäßig eine entscheidende Wirkung zeigte, wohlberechtigt sind, die Hungerosteomalazie als Avitaminose zu betrachten.

Herabsetzung der Resistenz gegen Infektionen beim Menschen infolge ungenügender Aufnahme von Vitamin A in der Nahrung.

Schon seit vielen Jahrzehnten findet der Lebertran, der wichtigste Träger des Vitamins A, Verwendung nicht nur bei der Rachitis, sondern bei allen möglichen Krankheiten, wo eine allgemeine Kräftigung des gesamten Körpers erwünscht scheint. Insbesondere bei der Tuberkulose und Skrofulose ist die Verordnung von Lebertran mit Recht von jeher beliebt. Nach dem, was in früheren Kapiteln über die Bedeutung des A-Vitamins für die Entwicklung des heranwachsenden Organismus gesagt wurde, ist das ohne weiteres verständlich. Je kräftiger der Körper heranwächst, je besser der Anbau des Körpergewebes erfolgt, um so leichter vermag er im Kampfe gegen Infektionen Sieger zu bleiben. Was hier für den heranwachsenden Organismus gilt, gilt auch in gewissem Sinn für den ausgewachsenen Körper. Hier handelt es sich zwar nicht um einen raschen Aufbau neuer Körpersubstanz, sondern um die Erhaltung des Vorhandenen. Aber wir wissen ja, daß alle unsere Organe sich im Laufe kleinerer oder größerer Zeiträume immer wieder erneuern, und es ist auch bekannt, daß das fettlösliche Vitamin A auch für den ausgewachsenen Organismus unentbehrlich ist. Die Darreichung von Stoffen, die reich an diesem Vitamin sind, wird sich hier also ebenso wie in der Zeit des Anwuchses rechtfertigen.

Es liegen nun Beobachtungen in größerer Zahl vor, nach denen dem fettlöslichen Vitamin neben seinen allgemeinen Wirkungen auf den Aufbau und die Erhaltung der Körpergewebe noch eine weitere Bedeutung zukommt, nämlich die, den Organismus zum Kampfe mit Infektionen ganz besonders zu befähigen. Freilich ist bei solchen Beobachtungen zu bedenken, daß sie nur dann beweisend sind, wenn einwandfrei gezeigt werden kann, daß ein Überschuß von Vitamin A in der Nahrung eine wirksame Waffe im Kampfe gegen die Infektionen bildet. Denn daß ein in bezug auf dieses Vitamin ungenügend ernährter Körper Infektionen gegenüber keinen besonderen Widerstand leisten kann ist ohne weiteres selbstverständlich. Ein solcher Körper kann nicht als norma

betrachtet werden, und was hier vom Vitamin A gesagt wird, gilt ebenso für die anderen Vitamine (B und C). Wenn nun auch das, was an Erfahrungen zu dieser Frage bekannt ist, nicht allen Anforderungen an Beweiskraft entspricht, so mögen doch wenigstens in kurzen Zügen einige Beobachtungen hierzu mitgeteilt werden.

Zunächst seien einige Tierversuche genannt, die aus den eben angeführten Gründen im experimentellen Teile nicht besonders besprochen wurden. Weigert[1]) fütterte junge Ferkel mit verschiedenen Nahrungsgemischen, die einmal sehr reich an Fett, das andere Mal sehr reich an Kohlehydraten waren, und infizierte die einzelnen Serien mit Tuberkulose. Es zeigte sich dabei, daß die Kohlehydrattiere ein wesentlich schwereres Krankheitsbild boten als die Fetttiere. Ähnliche Beobachtungen machte Aron an Ratten, die längere Zeit vollkommen fettfrei ernährt wurden (12). Diese Tiere erkrankten sehr viel häufiger an Pneumonie als Kontrolltiere, die zu dem gleichen Futter noch einen Zusatz von 2,5 % Butter erhielten. Man muß allerdings bei diesen Versuchen bedenken, daß solche vollkommen fettfrei ernährte Tiere eben nicht normal sind.

Ähnliche Erfahrungen wie hier im Tierexperiment stehen den Kinderklinikern an Säuglingen zu Gebote. Niemann und Foth (93) sahen bei einer Grippeepidemie in einem Säuglingsheim von 12 fettreich ernährten Säuglingen nur 3, von 11 fettarm und kohlehydratreich ernährten Kindern dagegen 9 sterben. Und ähnliche Beobachtungen über die Resistenz der Säuglinge konnten von Rietschel (111) und Kleinschmidt (72) mitgeteilt werden.

Diese Feststellungen an Säuglingen sind deshalb von besonderem Interesse, weil es sich in allen Fällen, wo die Kost fettreich war, um Fette handelte, die verhältnismäßig reichlich Vitamin A enthielten. Wir sehen hier, daß reichliche Zufuhr von Vitamin einen zweifellos günstigen Einfluß hat. Die Erfahrungen sind von großer Bedeutung für die praktische Medizin und verdienen noch weiter ausgebaut zu werden.

Aber nicht nur bei akuten, sondern auch bei chronischen Infektionen scheint das A-Vitamin den Körper in seinem Abwehrkampf zu unterstützen. Es sei nur an die vortreffliche Wirkung des Lebertrans bei der Tuberkulose erinnert.

II. Das antineuritische Vitamin oder Vitamin B

(wasserlösliches Vitamin B, wasserlöslicher Faktor B, Antineuritin, antineuritisches Prinzip, Beriberi-Schutzstoff)

und die durch spezifischen Mangel hervorgerufenen Insuffizienzerscheinungen.

Das antineuritische Vitamin wurde auf zwei voneinander völlig unabhängigen Wegen gefunden. Der eine Weg nahm seinen Ausgang von der Beriberiforschung, und zwar besonders von der Entdeckung der Polyneuritis gallinarum durch Eijkman (34, 35) im Jahre 1897, der andere hatte seinen Ursprung in den Bemühungen der Ernährungsphysiologen, aus reinsten Nahrungstoffen eine

[1]) Berl. klin. Wochenschr. Jahrg. 1904. Nr. 38.

zum Wachstum und zur Erhaltung des Lebens geeignete Nahrung zusammenzusetzen. Diese von verschiedenen Voraussetzungen ausgehenden, in ganz verschiedener Weise durchgeführten Forschungen haben ein gewaltiges Material von Einzeluntersuchungen im Gefolge gehabt, die dem Fortschritte des Ganzen sehr zu statten kamen. Nachdem von Nocht[1]) zum ersten Male der Gedanke ausgesprochen worden war, daß bei der Ätiologie der Beriberi weder Gifte, noch gröbere Mängel in der Nahrung, sondern subtilere Defekte eine Rolle spielten — Nocht dachte dabei zunächst an empfindlichere in ihren Mengenverhältnissen zurücktretende Bestandteile der Nahrung (wie labile Eiweißstoffe, Enzyme u. dgl.) — und nachdem H. Schaumann auf Grund seiner Versuche den Mangel an organischen Phosphorverbindungen in der Nahrung als Ursache der Erkrankung angesprochen hatte, konnten Teruuchi (135) und Funk (43) im Jahre 1911 die wichtige Mitteilung machen, daß es ihnen gelungen sei, aus Reiskleie einen von Phosphor fast völlig freien Extrakt darzustellen, der in erstaunlich kleinen Dosen, subkutan injiziert, die Lähmungen beriberikranker Tauben zu beseitigen vermochte. Die Funksche Entdeckung und die im Anschluß daran aufgestellte Vitamintheorie hat der Forschung einen mächtigen Anstoß gegeben. Freilich, die Frage, ob die den Lähmungen gegenüber sich wirksam erweisende Substanz der einzige Körper sei, dessen Mangel in der Nahrung zu dem Krankheitsbild der Beriberi führt, eine Frage, die sehr bald aufgeworfen wurde, ist bis heute noch nicht befriedigend gelöst, insoferne wir die anderen gleichfalls wichtigen Substanzen noch nicht kennen. Schon bald nach der Entdeckung des Beriberivitamins durch Funk (3) konnte Schaumann (2) zeigen, daß der neuentdeckte Stoff zwar die Lähmungen bei den polyneuritiskranken Tauben zu beseitigen, nicht dagegen die Tiere auf die Dauer am Leben zu erhalten vermag.

Weitaus die größte Anzahl der Versuche, auf die sich unsere Kenntnisse vom antineuritischen Vitamin und von der spezifischen Avitaminose — der experimentellen Polyneuritis — gründen, wurden an Tauben ausgeführt. Seit der Entdeckung dieser Insuffizienzkrankheit an Hühnern durch Eijkman hat man fast ausschließlich Hühner und Tauben — besonders letztere — als Versuchstiere benutzt, da sie sich zur experimentellen Erzeugung des Krankheitsbildes ganz besonders eignen. Später hat man auch eine ganze Reihe von anderen Tieren zu solchen Versuchen genommen, aber doch nur in vereinzelten Fällen, bis — besonders von seiten amerikanischer Forscher bei den schon oben erwähnten Experimenten über künstliche Ernährung — fast ausschließlich die Ratte als Versuchstier Verwendung fand. Die Forschungen der Amerikaner wiesen auf die Bedeutung von zwei akzessorischen Nährstoffaktoren hin, des schon früher besprochenen fettlöslichen Vitamins A und dann eines wasserlöslichen Vitamins B, welch letzteres sich als identisch erwies mit dem antineuritischen Vitamin. Freilich das Krankheitsbild, das ungenügende Zufuhr von Vitamin B bei der Ratte hervorruft, erscheint zunächst außerordentlich verschieden von dem bei der Taube. Im folgenden sollen die Krankheitsbilder in ihren Hauptzügen geschildert werden. Vorher sei nur bemerkt, daß zur Erzeugung der Krankheit in der Regel polierter Reis verwendet wird. Durch das Polieren des Reises geht mit dem das Reiskorn umschließenden

---

[1]) Zit. nach Schaumann (1).

Silberhäutchen auch die Aleuronzellenschicht und der Embryo, die Träger des antineuritischen Vitamins, verloren. Die gleiche Wirkung wie Reis hat jede andere B-vitaminfreie Kost, so die verschiedenen indischen Stärkesorten, dann geschälte Gerste, geschälter Weizen, aus feinstem Gersten- oder Weizenmehl bereitete Brote, Graupen, Tapioka usw.; ferner jede an sich ausreichende Nahrung, bei der durch besondere Eingriffe (Erhitzen bei alkalischer Reaktion, langes Lagern usw., wovon später die Rede sein wird) das Vitamin B zerstört wird.

Die Insuffizienzerscheinungen im Tierexperiment.

Die Erscheinungen bei der Taube.

Tauben pflegen in der ersten Woche des Versuchs den dargebotenen Reis gewöhnlich noch mit großer Gier zu fressen. Dann läßt der Appetit allmählich nach und wird schließlich so gering, daß die Tiere, sich selbst überlassen, kaum mehr Nahrung aufnehmen. Werden die Tiere zu dieser Zeit zwangsweise gefüttert, so zeigen sich nach etwa 10—20 Tagen charakteristische Krankheitserscheinungen. Bei einem Teil der Tiere entwickelt sich zunächst eine Erschwerung der Gehfähigkeit, dann treten plötzlich schwere spastische Erscheinungen auf, der Kopf wird durch einen Krampf der Halsmuskeln gegen den Rücken gezogen und die Beine an den Bauch gepreßt. Nicht selten gelingt es, diese letztere Erscheinung hervorzurufen dadurch, daß man das Tier einige Male an den Beinen in der Luft herumschwingt. Nach Auftreten der Kontrakturen gehen die Tiere meist in kurzer Zeit unter schweren Atmungsstörungen zugrunde. Bei einem anderen Teil der Tiere entwickeln sich ganz allmählich schwere Lähmungen, so daß schließlich völlige Unbeweglichkeit eintritt; sie verenden schließlich, ohne besondere charakteristische Erscheinungen gezeigt zu haben.

Zwischen diesen beiden Krankheitstypen können alle möglichen Übergänge beobachtet werden, unter denen die zwangsweise ernährten Tiere eingehen. Von den Tauben, die bei fortschreitender Nahrungsverweigerung sich selbst überlassen bleiben, zeigen etwa 30% die gleichen Erscheinungen. Die übrigen verenden ganz allmählich unter den Erscheinungen einer langsam zunehmenden Schwäche.

Das am frühzeitigsten auftretende Symptom des B-Vitaminmangels, die Appetitstörung, ist ganz regelmäßig begleitet von gleichmäßig fortschreitender Körpergewichtsabnahme. Die Gewichtskurve geht nach abwärts, auch wenn, wie das nicht selten beobachtet wird, nach einer längeren Pause absoluter Nahrungsverweigerung plötzlich für einige Zeit wieder ganz erkleckliche Nahrungsmengen aufgenommen werden. Die Körpergewichtsabnahme beträgt bis zum Tode nach Schaumann (2) im Durchschnitt etwas mehr als 40%.

Der pathologisch-anatomische Befund bei dieser Erkrankung zeigt nach den gründlichen Studien von Vedder und Clark[1]) an Hühnern gewöhnlich Degenerationserscheinungen am Nervus vagus, indessen meist

[1]) Zit. nach Funk (3) und Schaumann (1).

nicht sehr hochgradiger Natur. Der Nervus ischiadicus ist ausnahmslos degeneriert, und zwar auch bei den Fällen, in denen Lähmungserscheinungen gefehlt haben. Am Herzen fehlen in den meisten Fällen besondere Veränderungen. Selten werden Ödeme, Pigment und Spuren parenchymatöser Degeneration nachgewiesen. Herzhypertrophie wie bei der menschlichen Beriberi kommt beim Tier in der Regel nicht zur Beobachtung. Bei der Taube sind die Erscheinungen an den peripheren Nerven sehr viel seltener und weniger stark ausgesprochen als beim Huhn.

In letzter Zeit hat Mc Carrison (76) den Gewichtsverlust der einzelnen Organe bei der Vogelberiberi eingehend studiert und dabei die wichtige Beobachtung gemacht, daß die verschiedenen Organe gleichmäßig stark an Gewicht abnehmen mit Ausnahme der Nebennieren, die im Gegenteil das Zwei- bis Dreifache des Gewichts, wie man es bei Normaltieren findet, aufweisen. Gleichzeitig läßt sich eine starke Vermehrung der Adrenalinbildung feststellen.

Die Erscheinungen bei der Ratte.

Die Störungen von seiten des Nervensystems.

Im Verlauf der zahlreichen von den mehrfach genannten amerikanischen Forschern ausgeführten Versuche, in denen künstliche Nährstoffgemische an Ratten verfüttert wurden, mit oder ohne Zusatz von A-Vitamin, hatte man hauptsächlich der Beeinflussung des Stoffwechsels, dem Verhalten der Nahrungsaufnahme und der Körpergewichtskurve seine Aufmerksamkeit geschenkt, dagegen das Endstadium der Krankheit, in dem die Lähmungen auftreten, weniger studiert.

Für die Erzeugung eines lediglich auf Mangel an Vitamin B zu beziehenden Krankheitsbildes muß bemerkt werden, daß in solchen Versuchen das Futter ausreichende Mengen von A-Vitamin enthalten muß. Geschliffener Reis ist nicht nur praktisch frei von Vitamin B, sondern auch frei von Vitamin A; eine Tatsache, auf die kürzlich erst auch von Franz Hofmeister hingewiesen wurde (64). Bei den Vögeln stört der Mangel an A-Vitamin wohl kaum, da nach den Untersuchungen Stepps (124) der Organismus des Vogels dieses Vitamin nicht zu benötigen scheint. Ganz anders liegen dagegen die Verhältnisse bei den Säugetieren, so auch bei den Ratten.

Versuche an Ratten, in denen die „Polyneuritissymptome" sorgfältig beobachtet wurden, lagen bisher nur spärlich vor, so von H. Schaumann (1, 2) und J. C. Drummond[1]). Unter den sehr zahlreichen Versuchen des letzteren Forschers wurden nur bei drei Tieren Erscheinungen von seiten des Nervensystems beobachtet. Etwa 24 Stunden vor dem Tode wurden die Bewegungen der Hinterextremitäten unkoordiniert, dann entwickelten sich Paresen. Unmittelbar vor dem Tode kam es zu allgemeinen Krämpfen und eigenartigen Rollbewegungen des Kopfes.

In jüngster Zeit hat F. Hofmeister (64) über sehr eingehende Studien über die Folgen des B-Vitaminmangels an Albinoratten berichtet, die zu ganz

[1]) Zit. nach Hofmeister (64).

neuen Befunden führten. Die Nahrung bestand aus Kasein, Stärke, Lebertran, Fett und den nötigen anorganischen Nährsalzen. Von Vitaminen war also nur das fettlösliche Vitamin A zugegen, es fehlten das antineuritische Vitamin B und das antiskorbutische Vitamin C; da, wie allgemein angenommen wird, ein Bedarf an diesem letzteren Vitamin bei der Ratte nicht besteht, so hat man bei den Ernährungsversuchen zum Studium der Vitaminwirkung bei Ratten diesem Nahrungsfaktor niemals besondere Beachtung geschenkt. Im Verlauf seiner Untersuchungen machte Hofmeister die Beobachtung, daß man ein sehr viel charakteristischeres Krankheitsbild statt durch plötzliche durch allmähliche Ausschaltung des B-Vitamins aus der Nahrung bekommt. Die Erscheinungen entwickeln sich dann sehr viel langsamer und bilden sich deutlicher aus, als wenn die Nahrung von Anfang des Versuches an völlig frei von Vitamin B ist. Zuerst zeigt sich auch hier wiederum die bei allen Avitaminosen beobachtete Abnahme des Appetits, daneben tritt eine allmählich sich verstärkende Trägheit und Teilnahmslosigkeit in die Erscheinung. Daß schon zu dieser Zeit eine Störung am Nervensystem sich ausbildet, obwohl ausgesprochene Erscheinungen zunächst nicht nachzuweisen sind, geht daraus hervor, daß gewisse brüske Eingriffe (wie das Herumschleudern der Tiere am Schwanz) ataktische oder unter Umständen sogarspastische Symptome auslösen kann. Die erwähnte Gleichgültigkeit und Teilnahmslosigkeit der Tiere wird dann allmählich stärker, gleichzeitig setzen ataktische Erscheinungen ein. Die Tiere vermögen nur noch unsicher und schwankend zu laufen. Das Krankheitsbild kann nun entweder sofort in ein Stadium der Lähmung übergehen, in dem die Tiere völlig bewegungsunfähig bis zum Tode daliegen, oder es entwickelt sich vorher ein Zustand spastischer Kontrakturen und Zwangsbewegungen in den verschiedensten Variationen. Auch diese Tiere gehen schließlich unter schweren Lähmungen zugrunde.

Wir sehen also auch bei den Ratten bei Mangel an B-Vitamin in der Nahrung ein Krankheitsbild entstehen, wie es bei der Taube schon längst bekannt war. So gleichen die von Funk (3) bei Tauben ausführlich beschriebenen Erscheinungen den hier zum erstenmal an Ratten beobachteten ganz auffallend. Zu bemerken wäre noch, daß die Spasmen besonders bei den Tieren zu beobachten waren, die nicht vollkommen B-vitaminfrei ernährt wurden, sondern noch kleine Zusätze in Gestalt von Trockenhefe oder Möhrenextrakt bekamen, bei denen sich also der ganze Krankheitsverlauf langsamer gestaltete und die Gewichtskurve nicht so steil nach abwärts verlief. Zu höchst bemerkenswerten Ergebnissen führten nun die anatomischen Untersuchungen bei diesen Tieren, die auf Veranlassung Hofmeisters von B. Kihn (64) ausgeführt wurden. Hofmeister legte wegen der an zerebellare Ataxie erinnernden Symptome besonderes Gewicht auf eine genaue Untersuchung des Gehirns, nachdem an den peripheren Nerven die typischen Degenerationen vermißt wurden. Es fanden sich in allen klinisch schweren Fällen, die Kihn untersuchte, multiple Blutungen im Kleinhirn und im Hirnstamme, daneben eine Degeneration der nervösen Elemente, und zwar waren die anatomischen Veränderungen um so schwerer, je ausgesprochener die nervösen Erscheinungen im Leben waren. Hofmeister stellt das neuentdeckte anatomische Bild — das er als Gehirnpurpura bezeichnet — in Parallele zu der hämorrhagischen Enzephalitis, wie sie für die chronischen Vergiftungen wie Alkohol, Blei und Arsenik

charakteristisch ist. Die klinischen Erscheinungen sind nach Hofmeister nicht etwa als Folge der durch ein primäres Auftreten der Blutungen gesetzten mechanischen Zertrümmerung oder Kompression von Gehirngewebe aufzufassen, sondern als Veränderungen in der Leistungsfähigkeit der nervösen Apparate; denn sowohl die spastischen wie die ataktischen Erscheinungen können innerhalb 24 Stunden durch Anwendung eines Antineuritinpräparates zum Verschwinden gebracht werden.

Hofmeister faßt seine Vorstellung über die Genese des Krankheitsbildes in die folgenden Worte: „Die funktionierenden Elemente des Nervensystems, Ganglienzellen, deren Fortsätze und die Achsenzylinder bedürfen der reichlichen Zufuhr des B-Vitamins. Bei dauerndem Mangel daran stellen sie ihre Funktion ein und degenerieren schließlich. Diese Veränderungen vollziehen sich in verschiedenen Nervenbezirken ungleich rasch. Dabei hat die Tierspezies entscheidenden Einfluß. Bei Mensch und Huhn scheinen die peripheren Nerven zuerst und stärker zu leiden, bei der Ratte und der Taube das Zentralnervensystem."

Die Erscheinungen auf dem Gebiete des Stoffwechsels.

Wir haben in unserer Darstellung die Erscheinungen im Bereiche des Nervensystems in den Vordergrund gestellt. Diese bilden indessen nur einen Teil der sich beim B-Vitaminmangel entwickelnden Insuffizienzerscheinungen. Ein besonders sorgfältiges Studium haben die Folgen ungenügender B-Vitaminzufuhr für das Wachstum und das Verhalten des Körpergewichts bei der Ratte durch amerikanische Forscher erfahren. Wie bereits hervorgehoben wurde, kann die B-vitaminfreie Nahrung in den ersten Versuchstagen noch reichlich und mit gutem Appetit verzehrt werden. Dann läßt die Nahrungszufuhr nach und sinkt schließlich auf minimale Werte. Das Körpergewicht verhält sich im großen und ganzen der Futteraufnahme entsprechend. Wenn nach Zufuhr einer geringen Menge von Antineuritin — auch auf subkutanem Wege — die Tiere wieder reichlich Nahrung zu sich nehmen, so geht das Körpergewicht sofort wieder in die Höhe; die Wirkung der subkutanen Zufuhr von B-Vitamin auf die Freßlust der Tiere beweist übrigens schlagend, wie bereits im allgemeinen Teil dargelegt wurde, daß die vitaminfreie Kost nicht etwa wegen ihrer Geschmacklosigkeit verweigert wird. Daß unter Umständen auch bei Fehlen von B-Vitamin eine Kost in sehr großen Mengen verzehrt werden kann, zeigt ein sehr anschaulicher Versuch von Osborne und Mendel (11):

Eine Ratte wird 5 Tage lang hungern gelassen, dann erhält sie B-vitaminfreies Futter. Das Tier, das in den Hungertagen 25% seines Gewichts eingebüßt hatte, frißt am ersten Tage 50% mehr, als ein Tier seines Alters und Gewichts von normalem Futter aufnimmt. An den folgenden Tagen wird noch immer mehr Nahrung gefressen als unter normalen Verhältnissen, und am Ende der ersten Woche ist der Körperverlust wieder ausgeglichen. Jetzt erst macht sich der B-Vitaminmangel geltend, in der 2. Woche sinkt die Futterzufuhr auf zwei Drittel, in der 3. Woche auf ein Drittel der Norm. Als 4 Wochen nach Beginn des Versuches das Tier täglich 15 mg einer an B-Vitamin reichen Fraktion aus Hefe erhält — und zwar getrennt vom übrigen Futter, wie eine Medizin — tritt eine mächtige Steigerung der Freßlust ein, so daß ungefähr so viel Nahrung aufgenommen wird, wie am 1. Tag nach der

Hungerperiode. Das Körpergewicht geht gleichzeitig in die Höhe. Das Wachstum wird wieder aufgenommen, so daß nach weiteren 4 Wochen das Tier die gleiche Größe und das gleiche Gewicht hat wie ein gesundes Normaltier seines Alters, d. h. von den schweren Gewichtsstürzen, die es durchgemacht hat, ist ihm nichts anzumerken.

In diesem Versuch ist das Verhalten des Körpergewichts streng bestimmt von der Nahrungsaufnahme. Diese aber steht durchaus nicht etwa in einer bestimmten Abhängigkeit von der Zufuhr von Vitamin B, sondern kann auch bei völliger Vitaminentziehung sehr erheblich sein. Wodurch wird nun die Nahrungsaufnahme bestimmt? Osborne und Mendel meinen (11), daß sie in erster Linie vom Stoffumsatz abhängig sei; sinkt dieser, so geht auch die Nahrungszufuhr zurück, steigt er, so geht sie wieder in die Höhe. Beim gesunden, normal ernährten Tier hat der Stoffumsatz eine bestimmte Höhe. Wird nun der Nahrung das Vitamin B entzogen, so geht die Stoffzersetzung anfangs weiter wie vorher, und die Nahrungsaufnahme bleibt gleich. Erst allmählich beginnt der Stoffwechsel langsam auf eine niedrigere Linie abzusinken, und Hand in Hand damit geht die Nahrungszufuhr zurück. Mit der Ausschaltung des B-Vitamins fällt nach Osborne und Mendel ein wichtiges Stimulans des Stoffwechsels fort, das für den normalen Ablauf der Verbrennungsprozesse unentbehrlich ist.

Die hier entwickelten Vorstellungen haben viel Bestechendes für sich. Das ganze Verhalten der Tiere nach Entziehung von B-Vitamin zeigt eine Verminderung aller Lebensäußerungen, und zwar scheint das für alle Tiere gleichmäßig zu gelten, für den Organismus des Vogels ebenso wie für den des Säugetiers; wir erinnern hier nur an die bereits beschriebenen klinischen Erscheinungen. Hofmeister (64) sagt von seinen Tieren: „Sie zeigen nach den ersten 8—14 Tagen zunehmende Trägheit und Teilnahmslosigkeit, schlafen anhaltend außer der Freßzeit und reagieren auf Geräusche und beim Anfassen schwächer als normal.“

Von entscheidenderer Bedeutung als diese immerhin vieldeutigen Veränderungen in dem allgemeinen Verhalten der Versuchstiere sind für die Beurteilung des Stoffwechsels Untersuchungen über den Gaswechsel bei spezifischem B-Vitaminmangel an Tauben, mit denen sich in der letzten Zeit Abderhalden (14) eingehend beschäftigt hat. Es ergab sich dabei, daß der gesamte Gaswechsel immer mehr zurückgeht, sowohl der Sauerstoffverbrauch wie die Kohlensäurebildung sinken ab. Zufuhr von Hefe oder Kleiepräparaten treiben den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäurebildung sofort in die Höhe. Parallel mit den Veränderungen des Gaswechsels geht das Verhalten der Temperatur: Sinken der Temperatur bei sinkendem Umsatz, Steigen der Temperatur bei steigendem Umsatz. Weitere direkte Versuche, die Abderhalden an isolierten Geweben vornahm, zeigten dann, daß alle Gewebe solcher an B-Vitaminmangel leidenden Tiere eine herabgesetzte Gewebsatmung zeigen. Die verminderten Oxydationsprozesse können auch hier sehr energisch durch Hefe- oder Kleieextrakte angefacht werden. Zu ähnlichen Anschauungen gelangten gleichzeitig und unabhängig von Abderhalden (14) Freudenberg und György (42), indem sie den Gaswechsel von Darmzellen studierten.

Nach diesen Untersuchungen kann also kein Zweifel darüber bestehen, daß bei fehlender Zufuhr von Vitamin B mit der Nahrung die Verbrennungsprozesse auf ein niedrigeres Maß zurückgehen. Eine andere Frage ist die, ob die Verminderung des Stoffumsatzes die einzige Ursache der verminderten Nahrungsaufnahme ist, wie Osborne und Mendel (11) anzunehmen scheinen. Daß eine Herabsetzung des ganzen Stoffwechsels eine Verminderung des Nahrungsbedarfes zur Folge hat, ist selbstverständlich. Indessen lassen sich die Zustände allerschwerster Nahrungsverweigerung wohl kaum durch die Veränderungen im Stoffhaushalt allein befriedigend erklären.

Wir denken hier vielmehr an Sekretionsstörungen im Magendarmkanal, die sich einige Zeit nach der Ausschaltung des Vitamins B aus der Nahrung einstellen. Längst bekannt ist die Störung der sekretorischen wie der motorischen Tätigkeit des Kropfes bei Tauben, die mit geschliffenem Reis gefüttert werden. Kürzlich konnte nun Bickel (18) bei einem Hunde mit einem Pawlowschen Magenblindsack die wichtige Beobachtung machen, daß bei Fehlen von B-Vitamin in der Nahrung die Salzsäuresekretion aufhört. Ob auch andere Drüsen, etwa die Speicheldrüsen, ihre Tätigkeit einstellen, ist unseres Wissens in ähnlicher Weise noch nicht untersucht, aber wohl höchstwahrscheinlich. Nach den vor einigen Jahren von Uhlmann (137) ausgeführten Untersuchungen über die Wirkung des B-Vitamins auf die verschiedensten Körperorgane muß man annehmen, daß dieses eine ähnliche pharmakologische Wirkung entfaltet wie Pilokarpin, Neurin, Muskarin, Cholin usw. Fehlt einer Nahrung das Vitamin B, so fallen dessen Einflüsse auf die Verdauungsdrüsen fort. Die Bickelschen Experimente stehen mit den Vorstellungen, die wir auf Grund der Uhlmannschen Untersuchungen über die Aufgabe des B-Vitamins erhalten haben, im besten Einklang. Man wird wohl nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß die Sekretionsstörungen von seiten der Verdauungsdrüsen eine bedeutsame Rolle bei der Entstehung der schweren Appetitlosigkeit spielen. Es ist also sehr wahrscheinlich, daß hier eine ganze Reihe von Faktoren nebeneinander von Bedeutung sind. Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiete erscheinen dringend erwünscht.

Im Anschluß an die Besprechung der Bedeutung des antineuritischen Vitamins für das Wachstum und den Ansatz bei wachsenden Tieren sei hier nur kurz der besonders von Aron (26, 12) und in allerletzter Zeit auch wieder von Funk und Dubin (48) vertretenen Anschauung gedacht, die neben den drei bekannten Vitaminen noch die Existenz eines vierten Vitamins D (von wasserlöslichen ansatzfördernden Extraktstoffen) verficht. Wie wir bereits sahen, ist für eine ungestörte normale Entwicklung junger Ratten die Anwesenheit genügender Mengen sowohl des Vitamins A wie des Vitamins B unbedingt erforderlich. Wir dürfen das als eine völlig gesicherte Tatsache betrachten und werden später sehen, daß für Tiere, die das antiskorbutische Vitamin benötigen — das gilt insbesondere auch für den Menschen —, auch dieser Stoff für einen ungestörten Wachstumvorgang unentbehrlich ist. Ratten gedeihen bei einer entsprechend zusammengesetzten Nahrung, die reichlich Vitamin A und Vitamin B enthält, optimal. Eine Veranlassung, die Existenz eines besonderen wachstumfördernden Vitamins anzunehmen, liegt unserer Meinung nach

jedenfalls für die zu den Vitaminversuchen meist benutzten Laboratoriumstiere nicht vor. Man müßte denn versuchen, die vielseitige Wirkung der Vitamine durch die Annahme mehrerer verschiedener Körper zu erklären. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß eine ganze Reihe von Befunden dafür spricht, daß beim Vitamin B mehrere Substanzen unterschieden werden müssen, und in der Tat hat kürzlich C. Funk in Gemeinschaft mit Harry E. Dubin (48) in einer vorläufigen Mitteilung berichtet, daß sie aus Hefe neben dem antineuritischen Stoff B noch ein wachstumförderndes Vitamin D hätten abtrennen können. Man wird eine Bestätigung dieses Befundes abwarten müssen. Ob es zweckmäßig ist, jetzt von einem neuen Vitamin zu sprechen, erscheint mir sehr zweifelhaft. McCollum und seinen Mitarbeitern (86) ist es jetzt gelungen (worauf bereits kurz hingewiesen wurde), Unterschiede zwischen zwei wichtigen Trägern des fettlöslichen Vitamins A, nämlich zwischen dem Butterfett und dem Lebertran festzustellen. Das Butterfett soll nur gegen Keratomalazie und nicht gegen Rachitis schützen, während der Lebertran beide Funktionen in sich vereinigt. Man hätte also beim Vitamin A verschiedene wirksame Stoffe zu unterscheiden und zu erforschen, ob sich auch hier noch ein besonderer fettlöslicher wachstumfördernder Stoff abtrennen läßt.

Aber selbst wenn wir von diesen Bedenken absehen, müßte man für die Annahme eines besonderen wachstumfördernden Vitamins verlangen, daß in den Stoffen, in denen dieses vorhanden sein soll, nicht auch gleichzeitig eines der anderen Vitamine zugegen ist. Dieser Forderung wird wohl vorläufig kaum entsprochen werden können, meist ist vielmehr in solchen Extrakten sowohl das Vitamin B wie das antiskorbutische Vitamin C anwesend. Da es ferner bekannt ist, daß Erhöhung des Vitaminanteils einer Kost (z. B. des B-Vitamins) wachstum- und ansatzbeschleunigend wirkt, so ist es unmöglich zu beweisen, daß die Verbesserung der Mehrleistung eines Futters auf dem hypothetischen ansatzfördernden Extraktstoff und nicht auf den höheren Gehalt der Nahrung an dem oder den bekannten Vitaminen (B und C) beruht. Es kommen hier die gleichen Erwägungen in Betracht, die wir später bei Erörterung der Frage, ob die Ratte das antiskorbutische Vitamin benötigt, anzustellen haben werden.

Für die Beurteilung der Frage, ob zur Erklärung des sogenannten „Milchnährschadens“ bei Säuglingen die Annahme von ansatzfördernden Extraktstoffen nötig ist, ein Standpunkt, der bekanntlich von Aron (12) vertreten wird, ist — wenigstens zu einem Teil — der Kinderkliniker zuständig. Wir werden übrigens bei Besprechung des Vitamins C noch einmal auf die Frage zurückkommen.

Zur Wirkung des antineuritischen Vitamins B.

Das Vitamin B ist dasjenige Vitamin, bei dem es zum erstenmal möglich gewesen ist, mit weitgehend gereinigten Extrakten ausgesprochene Wirkungen zu erzielen. Die von Funk (43) im Jahre 1911 aus Reiskleie dargestellte Substanz, der er den Namen Vitamin gab, war durch Fällung mit Phosphorwolframsäure aus hydrolysiertem alkoholischem Reiskleieextrakt erhalten worden. Nach weiterer Reinigung konnte Funk (3) mit dieser Substanz, die in einer Dosis von

0,05 g intramuskulär eingespritzt wurde, die schweren nervösen Erscheinungen bei der experimentellen Polyneuritis in wenigen Stunden beseitigen. Die Heilversuche gelangen am besten bei den spastischen und ataktischen Erscheinungen, viel unsicherer war die Beseitigung der Lähmungen. Die Wirkung der meisten Antineuritinpräparate ist vor allem auf diese nervösen Erscheinungen beschränkt, und auch da vielfach nur vorübergehend (insofern als die Lähmungen später wieder auftreten können), ein Einfluß auf das Körpergewicht dagegen ist in diesem Stadium der Krankheit trotz gesteigerter Freßlust nur undeutlich zu erkennen und die Tiere gehen nach einigen Tagen zugrunde, auch wenn die Einspritzung des Präparates wiederholt wird. Antineuritinpräparate, an denen weniger eingreifende Prozeduren vorgenommen wurden, die nur eine Art von Extrakten darstellen, entfalten eine sehr viel stärkere Wirksamkeit. Mit ihnen gelingt es nicht nur, die spastischen Kontraktionen, sondern auch schwerste Lähmungen zu beseitigen. Ganz allgemein zeigte sich, daß die Präparate im allgemeinen mit fortschreitender Reinigung immer unwirksamer werden und daß die Heilwirkung weitgehend gereinigter Präparate nur auf einen ganz bestimmten Funktionsausfall sich beschränkt, während dem Ausgangsmaterial die umfassende Wirkung zukommt.

Ein sehr gutes Bild von den Verhältnissen gibt die folgende Beobachtung Schaumanns bei einem Ernährungsversuch an Tauben mit geschliffenem Reis und Zugabe eines Extrakts [2 *)]:

„Bei Ernährung mit geschliffenem Reis unter Zugabe von 0,25 g bzw. 0,5 g pro Tag und Taube eines aus entfetteter Reiskleie durch Ausziehen mit kaltem Alkohol und Eindampfen hergestellten Extraktes verloren die Tauben während der Versuchsdauer von 87 Tagen im Durchschnitt 25,6% des anfänglichen Körpergewichts. Paresen und Paralysen waren bis zum Schlusse des Versuchs nicht aufgetreten. Das Allgemeinbefinden der Tauben war trotz der erheblichen Abmagerung während der ganzen Versuchsdauer gut. Die spontane Nahrungsaufnahme betrug pro Tag und Taube durchschnittlich 9,85 g, das ist 47,23% mehr als bei geschliffenem Reis allein, und pro Tag und 100 g Körpergewicht 3,13 g, das ist 33,19% mehr als bei ausschließlicher Ernährung mit geschliffenem Reis. Eine allmähliche Abnahme der Freßlust, wie sie sich bei geschliffenem Reis als ausschließlichem Futter so gut wie ausnahmslos geltend macht, war nicht eingetreten. Bei der an einer der beiden Tauben vorgenommenen Nervenuntersuchung war nur eine sehr geringfügige Degeneration nachweisbar. Jede der beiden Tauben bekam während der Gesamtdauer des Versuches im Durchschnitt täglich 0,273 alkoholischen Reiskleieextrakt, d. h. eine Menge, welche etwa der in 8,3 g frischer Reiskleie enthaltenen, in kaltem Alkohol löslichen und von Fett befreiten Substanz entspricht. Da die Tauben mit einer Gabe pro Tag und Taube von 2,5 g derselben Reiskleie, welche zur Darstellung des alkoholischen Extraktes verwandt worden war, nicht nur vor Polyneuritis bewahrt, sondern auch auf konstantem Gewicht erhalten werden konnten, so ist hieraus wieder die Schlußfolgerung zu ziehen, daß nur ein Teil der wirksamen in der Reiskleie enthaltenen Substanzen in Alkohol löslich ist. Bei den an gelähmten Tauben vorgenommenen Versuchen erwies sich in einem Falle eine einmalige Gabe von 0,25 g schon als genügend, um die Lähmungen während eines Zeitraumes von 10 Tagen zum Verschwinden zu bringen. In den beiden anderen im Protokoll angeführten Fällen waren dagegen erheblich größere Mengen (0,5—1 g) erforderlich."

Es ist nicht leicht, sich aus den unzähligen, in der Literatur vorliegenden Beobachtungen, die nicht selten einander widersprechen, ein klares Bild zu machen. Alles spricht dafür, daß es sich bei dem Vitamin B um eine ganze

*) S. Seite 16 der unter Nr. 2 im Literaturverzeichnis aufgeführten Arbeit

Reihe von verschiedenen Substanzen handelt, die eine „Kollektivwirkung" [Schaumann (2)] entfalten. So viel scheint jedenfalls sicher zu stehen, daß es bisher noch nicht gelungen ist, mit anderen als mit ganz rohen Extrakten des Ausgangsmaterials den spezifischen Mangel einer B-vitaminfreien Kost zu ersetzen, d. h. die bei einer solchen Ernährung erkrankten Tiere zu heilen oder den Ausbruch der Erkrankung zu verhüten.

Hier sei nur noch kurz bemerkt, daß der an B-Vitamin reichste Körper, den wir kennen, die Bierhefe ist. Über die sonstige Verbreitung des Vitamins in der Natur werden wir später eine Übersicht geben.

Sind die Kostsätze, die bei Tieren Polyneuritis, beim Menschen Beriberi erzeugen, nur frei von antineuritischem Vitamin oder liegt gleichzeitig noch Mangel an einem anderen Vitamin vor?

Die Kost, die die häufigste Ursache für die große Verbreitung der Beriberi in Ostasien, in Niederländisch-Indien, in Brasilien, in Afrika gegen Ende des vorigen Jahrhunderts bildete, bestand vorwiegend aus weißem entschältem (geschliffenem) Reis (uncured rice). Der nicht völlig entschälte oder gedämpfte Reis (cured rice), bei dem das Silberhäutchen zum größten Teil erhalten war, zeigte keinerlei schädliche Wirkung. Die wirksamen Substanzen sitzen also im Silberhäutchen bzw. in der unmittelbar unter dem Silberhäutchen gelegenen Aleuronzellenschicht. Es ist selbstverständlich, daß man sich sehr bald nach der Feststellung dieser Tatsachen bemüht hat, auf chemischem Wege Unterschiede in der Zusammensetzung des Reiskornes und des Silberhäutchens festzustellen, um so vielleicht einen Fingerzeig für die Auffindung des spezifischen Stoffes zu bekommen. Als die bedeutendsten Unterschiede zwischen dem Silberhäutchen und dem eigentlichen Reiskorn wurde ein höherer Gehalt des Silberhäutchens an Fett und Phosphorsäure festgestellt. Der Phosphor aber ist, wie eingehende Untersuchungen lehrten, in verhältnismäßig großer Menge in Form von organischen Phosphorverbindungen vertreten. Diese Feststellung war es auch, die im Verein mit anderen Befunden (1) Schaumann zur Aufstellung der Theorie führte, daß die Ursache der Beriberi in einem Mangel an organischen Phosphorverbindungen zu suchen sei. Am besten werden die Verhältnisse erläutert durch eine Gegenüberstellung des rohen und des polierten Reises [Schaumann (1[1])].

	Rohfett %	P_2O_5 %
Roher Reis	2,15	0,608
Geschälter, bearbeiteter und glasierter Reis	0,3	0,144

Wie man sieht, ist der Unterschied zwischen dem rohen und dem geschälten Reis in der Tat erstaunlich groß. Vor allem fällt der siebenmal größere Gehalt des rohen Reises an Rohfett gegenüber dem polierten Reis auf. Ein erheblicher Teil der organischen Phosphorverbindungen im Silberhäutchen ist im Rohfett enthalten und muß den Phosphatiden zugerechnet werden. Dieses Rohfett ist auch der Träger des Vitamins A im Reis, und wir dürfen daher den

[1]) Nr. 1 des Literaturverzeichnisses, S. 367.

polierten Reis als nahezu oder völlig frei vom Vitamin A betrachten; mit anderen Worten geschälter, polierter Reis ist gänzlich vitaminfrei und die durch einseitige Ernährung damit erzeugte Insuffizienzkrankheit — wenigstens im Tierexperiment — müßte mehr, als das bisher geschah, unter dem Gesichtspunkt betrachtet werden, daß hier ein Mangel an allen drei Vitaminen vorliegt. Wir möchten jedoch hierbei gleich daran erinnern, daß der Mangel an Vitamin A gerade von den Versuchstieren, die zum Studium der experimentellen Polyneuritis meist verwendet wurden, nämlich Tauben, nach den Untersuchungen Stepps (124) anscheinend lange Zeit hindurch ohne Schaden vertragen werden kann; jedenfalls verhalten sich die Vögel hier ganz anders als die Säugetiere. Da sich ein Mangel in der Kost an B-Vitamin sehr rasch, ein solcher von A-Vitamin erst sehr viel langsamer zeigt — ganz besonders gilt das letztere für den ausgewachsenen Organismus —, so brauchen die auf A-Mangel zu beziehenden Insuffizienzerscheinungen zunächst sich gar nicht bemerkbar zu machen. Treten dagegen bei allmählicher Entziehung des B-Vitamins die Ausfallserscheinungen nur langsam ein, so ist damit zu rechnen, daß man ein komplizierteres Krankheitsbild bekommt. Es ist sicher, daß eine Berücksichtigung der hier aufgeworfenen Fragen manche Unstimmigkeiten in den experimentellen Ergebnissen über die Tierpolyneuritis aufzuklären vermöchte.

Was hier für den Reis ausgeführt wurde, gilt im großen und ganzen wohl auch für die aus anderen Körnerfrüchten durch mechanische Bearbeitung dargestellten Produkte, so für die verschiedenen indischen Stärkesorten, geschälte Gerste, geschälten Weizen usw.

Die Krankheitserscheinungen infolge von ungenügender Zufuhr von Vitamin B beim Menschen.

Wie wir im folgenden Kapitel sehen werden, ist das antineuritische Vitamin B in der Natur ganz allgemein verbreitet. Wir finden es in fast allen zur menschlichen Ernährung benutzten Produkten des Pflanzen- und Tierreiches vertreten. Diese weite Verbreitung schützt den Menschen im allgemeinen vor einer zu geringen Zufuhr. Hier haben die in den letzten 50 Jahren zu so hoher Entwicklung gekommenen maschinellen Einrichtungen der Lebensmitteltechnik im gewissen Sinne verhängnisvoll gewirkt. Mit der Möglichkeit, die Körnerfrüchte in immer vollkommenerer Weise von ihren äußeren Hüllen zu befreien und Körner und Mehle von reinstem Weiß herzustellen, wurde das Verlangen nach solch weitgereinigten Produkten immer größer. Es ließ sich nachweisen, daß mit der fortschreitenden Verbreitung des Genusses von stark geschliffenem und poliertem Reis in den Ländern, in welchen bei der Ernährung der Reis die Hauptrolle spielte, die Beriberi in verheerender Form auftrat.

Wir haben nun schon früher betont, daß mit der Entfernung der das eigentliche Reiskorn umschließenden Zellulosemembran nicht nur das antineuritische Vitamin B verloren geht, sondern wohl sicher auch das fettlösliche Vitamin A. Die durch Genuß von geschliffenem Reis hervorgerufene Erkrankung ist also sicherlich keine allein auf den Mangel an Vitamin B zu beziehende Erkrankung.

Des weiteren ist zu bedenken, daß in den Reisländern zwar der Reis bei der Ernährung eine hervorragende Rolle, ja die Hauptrolle spielt, daß aber daneben doch noch B-vitaminhaltige Nahrung aufgenommen wird. Es handelt sich also mehr um eine B-vitaminarme als B-vitaminfreie Ernährung. Wieviel von dem Vitamin B und auch von dem Vitamin A aufgenommen wird, ist natürlich für die Art und die Stärke der sich entwickelnden Krankheitserscheinungen von großer Bedeutung. Man kann sich also auf Grund dieser kurzen Erwägungen schon vorstellen, wie verschieden der Grad und der Umfang der Störungen sein kann, die bei „Beriberidiät" zur Beobachtung kommen. In diesem Zusammenhang sei an die Versuche Hofmeisters (64) an Ratten erinnert, bei denen die Symptome in besonders ausgesprochener Form zur Entwicklung gelangten, wenn die Versuchsratten nicht völlig frei, sondern nur arm an Vitamin B ernährt wurden.

Das typische auf B-Vitaminmangel zu beziehende Krankheitsbild ist — darüber bestehen heute wohl kaum Zweifel mehr — die sogenannte trockene oder atrophische Form der Beriberi mit den typischen Nervenerscheinungen, denen pathologisch-anatomisch die schweren Degenerationserscheinungen nicht nur im Bereich der peripheren Nerven, sondern auch im Rückenmark entsprechen. Es kommt hier, solange die Kalorienzufuhr ausreichend ist, niemals zur Entwicklung stärkerer Ödeme [H. Fraser und A. T. Stanton (12)]. Solche können höchstens bei den besonders schweren und langdauernden Fällen sich einstellen, wenn infolge degenerativer Vorgänge in den Herznerven und im Herzmuskel selbst die Erscheinungen der Herzinsuffizienz sich geltend machen.

Im Gegensatz hierzu handelt es sich bei der ödematösen Form der Beriberi, auch epidemic dropsy genannt, um ein Krankheitsbild, das der Ödemkrankheit oder dem Hungerödem an die Seite zu stellen ist, oder aber es kommt zur Entwicklung einer Mischform zwischen echter Beriberi und Ödemkrankheit. Die Ödemkrankheit ist in Deutschland von einer großen Zahl von Forscher, von denen hier nur H. W. Jansen (70), C. Maase und H. Zondek (75), A. Schittenhelm und H. Schlecht (113) genannt seien, eingehend studiert worden. Sie entsteht bei ungenügender Kalorienzufuhr und zu hohem Wasser- und Kochsalzgehalt der Nahrung. Es kommt dabei zu ausgedehnter Einschmelzung von Organgewebe, zu Verarmung des Blutes an Lipoiden und an Kalk und damit zu abnormer Durchlässigkeit der Gefäße.

Eine günstige Beeinflussung der echten Beriberi durch Zufuhr von Vitamin B ist in all den Fällen möglich, wo es nicht schon zu den allerschwersten, kaum wieder ausgleichbaren Schädigungen gekommen ist. Am besten wirkt auch hier das B-vitaminhaltige Ausgangsmaterial (Reiskleie, Hefe, entfetteter Stierhoden), während die Wirkung von Extrakten oder Fraktionen, die aus diesen Stoffen dargestellt sind, sehr viel geringer und vor allem auch mehr vorübergehender Natur ist.

Das Vorkommen des antineuritischen Vitamins B in der Natur.

Das an Vitamin B gehaltvollste Naturprodukt ist die Bierhefe. Sie ist aus diesem Grunde, und weil sie als praktisch frei von den beiden anderen

Vitaminen, dem fettlöslichen Vitamin A und dem antiskorbutischen Vitamin C betrachtet werden darf, als Träger des B-Stoffes in der experimentellen Vitaminforschung ganz besonders viel verwendet worden und dient diesem Zweck auch heute noch.

Produkte des Pflanzenreichs (98—100, 102—104).

Wie bei der Besprechung des Zustandekommens der Beriberi ausgeführt wurde, findet sich das B-Vitamin beim Reis in der unmittelbar unter dem Silberhäutchen gelegenen Aleuronzellenschicht, die bei Bearbeitung des Reises mit der Kleie verloren geht. Die Reiskleie ist, wie zahlreiche Versuche gezeigt haben, sehr reich an Vitamin B; ebenso wie im Reis findet sich, soweit bekannt ist, in allen Körnerfrüchten der antineuritische Stoff in ansehnlichen Mengen, so im Weizen, im Hafer, in der Gerste, im Mais, im Roggen, und in anderen Körnerfrüchten; und zwar sehen wir auch hier in Analogie zum Reis den Hauptsitz des Vitamins in den äußeren Schichten des Korns und im Keimling. Der Roggen macht hier eine Ausnahme, bei ihm ist das Vitamin über das ganze Korn gleichmäßig verteilt. Entsprechend dieser Verteilung sind alle unsere weitgehend gereinigten Körnerfrüchte und die daraus dargestellten Mehle für die Ernährung bedenklich, sobald ihnen hierbei ein besonders großer Anteil eingeräumt wird. Insonderheit sind die sogenannten Blütenmehle 00 als völlig vitaminfrei zu betrachten; nur das Roggenmehl ist in jedem Fall vollwertig.

Von anderen Samen in denen das B-Vitamin nachgewiesen wurde, seien genannt der Baumwollsamen, der Samen von Hirse, Hanf und Flachs.

Unter den Gemüsen steht in bezug auf den Gehalt an B-Vitamin an der Spitze die Karotte, es folgt dann der Spinat, dann die Kohlrüben (Steckrüben, weißen Rüben, Runkelrüben), die Salate, dann die verschiedenen Kohlarten, schließlich mit geringstem Gehalt die roten Rüben.

Eine besondere Stellung kommt der Kartoffel wegen ihrer großen Bedeutung für die Volksernährung zu. Ihr Gehalt an B-Vitamin ist zwar nicht sehr bedeutend, immerhin ausreichend genug, um bei Aufnahme großer Mengen den Bedarf zu decken. Von ganz besonderem Wert als Träger des B-Vitamins sind die Hülsenfrüchte die Bohnen, Erbsen und Linsen.

Schließlich wären die Früchte zu nennen. Unter ihnen steht an erster Stelle wegen ihres hohen Vitamingehalts die Tomate, dann folgen die Orange, die Zitrone und die Traube. Ihr Saft enthält ungefähr die gleichen Mengen wie frische Kuhmilch. Nicht besonders reich an B-Vitamin sind die Äpfel und Birnen. Als gehaltvoller wurden jüngst die Pflaumen erkannt.

Produkte des Tierreichs (95, 96, 101).

Unter den Erzeugnissen des Tierreichs ist die Milch als dasjenige Nahrungsmittel zu nennen, in dem zuerst das „wasserlösliche" Vitamin gefunden wurde. Osborne und Mendel (4) kamen bei ihren Bemühungen, die zu den Ernährungsversuchen mit künstlichen Nährstoffgemischen verwendete „eiweißfreie" Milch

durch künstliche Gemenge zu ersetzen, bekanntlich zu der Annahme, daß neben einem fettlöslichen noch ein wasserlöslicher Faktor in der Milch vorhanden sei, ohne den ein normales Wachstum nicht erfolgen könne. Späterhin hat man die verschiedensten tierischen Gewebe durchuntersucht und gefunden, daß das antineuritische Vitamin B so ziemlich in allen tierischen Organen, wenn auch in recht verschiedener Menge zu finden ist. Neben der Milch sind die Eier besonders gehaltreich, es folgen dann der Stierhoden, die Leber, die Nieren, das Hirn, die Bauchspeicheldrüse und das Herz, während die Skelettmuskulatur — also das gewöhnliche „Fleisch" — sehr viel weniger enthält. Das letztere gilt auch für das Fischfleisch, in dem höchstens Spuren sich finden.

Zur Chemie des antineuritischen Vitamins B.

Über die chemische Natur des antineuritischen Vitamins B ist noch nichts Sicheres bekannt. Im Jahre 1911 schien die Lösung des Problems in greifbare Nähe gerückt, als C. Funk (3, 45) aus Reiskleie einen kristallinischen Körper isoliert hatte, der in kleinsten Mengen die nervösen Erscheinungen bei polyneuritischen Tauben zu beseitigen vermochte. Bei weiteren Versuchen gewann dann Funk aus Trockenhefe eine gleichfalls wirksame Substanz, die in drei weitere Körper zerlegt werden konnte. Diese einzelnen Substanzen, von denen eine als Nikotinsäure erkannt wurde, waren jede für sich jedoch unwirksam. Unabhängig von Funk und etwa gleichzeitig kamen die Japaner U. Suzuki, T. Shimamura und S. Odake (134) zu ähnlichen Ergebnissen. Sie nannten ihre Substanz, aus der sie als Spaltungsprodukt gleichfalls Nikotinsäure darstellen konnten, Oryzanin. Von weiteren Versuchen, die gleichfalls um diese Zeit unternommen wurden, seien nur noch genannt die von E. S. Edie, W. H. Evans, B. Moore, C. C. Simpson und A. Webster (33), die zur Darstellung eines außerordentlich wirksamen Präparates, des Torulins führten, von dem schon wenige Milligramme eine starke Heilwirkung zeigten.

Wir wollen an dieser Stelle auf diese Ansätze zur Gewinnung eines chemisch reinen einheitlichen Körpers hier nicht weiter eingehen, da das Ziel nirgends erreicht wurde. Nur so viel sei bemerkt, daß alle bei diesen Isolierungsversuchen gemachten Erfahrungen immer wieder auf eine organische Base hindeuteten. Vielfach wurden bei den Arbeiten Purin- und Pyrimidinbasen isoliert, und man hat später dann auch eine große Zahl von synthetisch dargestellten Körpern aus diesen Gruppen im Heilversuche bei polyneuritiskranken Tauben durchgeprüft, aber außer vorübergehenden Besserungen niemals sichere und langdauernde Heilwirkungen beobachten können.

In neuerer Zeit haben dann Abderhalden und Schaumann (6) sich wiederum bemüht, einen Einblick in den chemischen Bau der Vitamine zu bekommen. Aber auch diese Bestrebungen führten nicht zur Reindarstellung des Vitamins B. Es gelang den beiden Forschern zwar, eine Substanz rein darzustellen und als Dimethyl-propenyl-amin zu identifizieren, indessen zeigte sie keinerlei heilende Wirkung auf die Lähmungen oder Kontrakturen der Versuchstiere. Bemerkenswert ist jedoch, daß auf Einspritzungen von 0,02 g dieses Präparats polyneuritiskranke Tauben starke Krämpfe bekamen, während

normale Tiere überhaupt keine Reaktion zeigten. Abderhalden und Schaumann nannten den neuen Körper „Aschamin".

Von den weiteren Ergebnissen der Arbeiten der beiden Forscher sei hier noch kurz bemerkt, daß sie für das antineuritische Vitamin B bestimmte Beziehungen einerseits zu den Phosphatiden und andererseits zu den Nukleoproteiden fanden. Sie sprachen diese Gruppen von Stoffen als Muttersubstanzen der Eutonine an; Eutonine nannten sie ganz allgemein Substanzen vom Charakter des Vitamins B. Auf die Beziehungen zwischen dem Vitamin B und dem Phosphatiden und Nukleoproteiden war übrigens schon früher von Schaumann hingewiesen worden (1, 2).

In neuester Zeit hat dann F. Hofmeister (63) über schon vor dem Kriege in Gemeinschaft mit Masahiko Tanaka unternommene Untersuchungen zur chemischen Aufklärung des Vitamins B berichtet. Es gelang, aus Reiskleie durch Fällung mit Jodwismutkalium kristallisierte, gegen Taubenberiberi sehr wirksame Körper zu erhalten. Bei weiteren Reinigungsversuchen, die zur Gewinnung einer der Pyridinreihe angehörenden Base, des Oridins, führten, ging die Wirksamkeit indessen vollkommen verloren.

Über die Empfindlichkeit des antineuritischen Vitamins B gegen chemische und physikalische Einflüsse.

Allen Forschern, die sich mit Versuchen zur chemischen Reindarstellung des Vitamins B beschäftigt haben, ist die außerordentliche Empfindlichkeit aller weitgehend gereinigten Produkte aufgefallen. Die Wirksamkeit ging vielfach verloren, ohne daß etwas Besonderes mit ihnen geschah. Abderhalden und Schaumann (6) hatten diese Tatsache durch die Annahme zu erklären versucht, daß das Vitamin B in der Natur nicht frei, sondern gebunden an andere Substanzen („Muttersubstanzen") vorkomme, in welchem Zustand es gegen Zersetzung geschützt sei. Bestimmten Einwirkungen gegenüber versagt freilich auch diese Schutzwirkung. So ist vor allem alkalische Reaktion verhängnisvoll, und zwar besonders bei hoher Temperatur. Geringe alkalische Reaktion bewirkt bei Zimmertemperatur keine nachweisbare Zerstörung des B-Vitamins, wenigstens nicht im Verlaufe eines Tages [Osborne und Leavenworth (107)].

Gegen Säuren und zwar auch gegen verhältnismäßig starke Säuren ist das B-Vitamin dagegen auffallend widerstandsfähig, ja es kann sogar ohne erhebliche Einschränkung seiner Wirksamkeit mit Säuren gekocht werden, falls dieser Prozeß nicht über allzulange Zeit ausgedehnt wird.

Von zahlreichen amerikanischen Forschern wurde dann das Verhalten des B-Vitamins beim Trocknen der verschiedenen Erzeugnisse, in denen es enthalten ist, untersucht. Dabei stellt es sich heraus, daß vorsichtiges Trocknen tierischer und pflanzlicher Gewebe ihren B-Vitamingehalt kaum oder nur unbedeutend vermindert und das gleiche gilt für die Herstellung von Trockenmilch, sofern sie sehr rasch und bei niedriger Temperatur erfolgt. Wie es sich dagegen mit Nahrungsmitteln verhält, die jahrelang in getrocknetem Zustand aufbewahrt worden sind, ist unseres Wissens noch nicht näher untersucht. Auch fragt es sich, ob die aus früherer

Zeit stammenden Angaben über den bedenklichen Einfluß des Räucherns und anderer zur Konservierung von Lebensmittel benutzten Maßnahmen vollkommen zutreffend sind. Sicher ist nur, daß länger dauerndes Erhitzen unter Druck das Vitamin B in seiner Wirksamkeit schwer schädigt.

III. Das antiskorbutische Vitamin oder Vitamin C und die durch spezifischen Mangel hervorgerufenen Insuffizienzsymptome.

Die Entdeckung des antiskorbutischen Vitamins ist aufs innigste mit der experimentellen Beriberiforschung verknüpft. Als Axel Holst (65) im Verlaufe von Studien über experimentelle Polyneuritis als Versuchstier auch das Meerschweinchen heranzog, bemerkte er das Auftreten einer ganz anderen Erkrankung wie bei den übrigen Tieren, nämlich eines dem menschlichen Skorbut in allen Einzelheiten gleichenden Bildes, unter dem die Tiere innerhalb 30 bis 40 Tagen zugrunde gingen, und zwar war es, wie sich später herausstellte, ganz gleichgültig, ob die Tiere Reis, Gerste, Hafer, Weizen oder Roggen bekamen, ob die Körner in rohem oder geschältem Zustande gereicht wurden, oder ob sie zu bestimmten Produkten (Mehl oder Brot) verarbeitet waren. Immer war das Krankheitsbild das des Skorbuts, Erscheinungen von Polyneuritis wurden in Versuchen an 65 Tieren nur dreimal gefunden. Es war nur selbstverständlich, daß Holst und Frölich (65) sofort auf die Analogie mit dem menschlichen Skorbut hinwiesen und die Frage aufwarfen, ob dieser ebenso wie der Skorbut des Meerschweinchens auf einseitige Ernährung mit Zerealien zurückzuführen sei.

Die Frage fand sehr bald Beantwortung. Schon aus der Geschichte des menschlichen Skorbuts war es bekannt, daß die Erkrankung besonders dann auftrete, wenn frische Produkte des Pflanzen- und Tierreichs in der Ernährung fehlten. Die wirksame Substanz, deren Gegenwart das Auftreten des Skorbuts beim Menschen wie bei den Tieren verhindert, findet sich in erster Linie im Pflanzenreich. Dort spielt sie offenbar nicht nur bei den Wachstumsvorgängen, sondern bei den Lebensvorgängen ganz allgemein eine große Rolle. Die skorbutverhütende Substanz ist ein regelmäßiger Bestandteil nicht nur aller grünen Pflanzen, sondern auch der keimenden Samen, während die ruhenden Samen völlig frei davon sind. Über die Verbreitung in der lebenden Welt werden wir später noch Genaueres berichten.

Die Entwicklung der Insuffizienzerscheinungen beim Meerschweinchen und das Verhalten anderer Tiere gegenüber skorbuterzeugender Diät.

Setzt man Meerschweinchen auf Körnerkost und gibt ihnen daneben nach Belieben Wasser zu trinken, so nehmen diese Tiere, die auf Grünfutter eingestellt sind, diese Kost nur ungerne und in ungenügender Menge auf. Es kommt infolgedessen denn auch ganz regelmäßig sehr schnell zu erheblichen Körpergewichtsverlusten, eine Erscheinung, der wir ebenso wie der Appetitstörung bei allen Avitaminosen bisher regelmäßig begegnet sind. Die Köpergewichtsabnahme beträgt bei den Versuchstieren bis zum Tode im Mittel 30—40%, hält sich also etwas unter dem bei der experimentellen Polyneuritis festgestellten mittleren

Gewichtsverlust. Gelingt es, die Tiere 3 Wochen am Leben zu erhalten, so entwickelt sich bei ihnen das typische Krankheitsbild, das jüngst von Frances M. Tocer (136) sehr genau beschrieben wurde. Nach 15 Tagen setzen offenbar Gelenkschmerzen ein, denn die Tiere bewegen sich weniger. Nach 3 Wochen nehmen die Tiere die „Skorbutstellung" ein, sie liegen auf einer Seite und strecken das schmerzende freie Glied von sich. Dann treten ernstere Krankheitserscheinungen ein, die Zähne werden locker, das Fell sträubt sich. Neben der dauernd eingehaltenen „Skorbutstellung" wird zuweilen noch eine „Kopfschmerzstellung" beobachtet: die kranken Tiere liegen mit der einen Seite des Gesichts auf dem Käfigboden auf, was vermuten läßt, daß Kiefer und Zahnfleisch sehr empfindlich geworden sind. Das Zahnfleisch, das übrigens nur in den seltensten Fällen richtige Geschwürsprozesse aufweist, ist hochgradig hyperämisch. Häufig kann man schon in vivo Spontanfrakturen an den Rippen nachweisen. Bei der Sektion solcher Tiere, die zuweilen bis 46 Tage nach Beginn des Fütterungsversuchs am Leben erhalten werden konnten, fand man außer den bereits geschilderten Veränderungen ausgesprochene Hämorrhagien in den Muskeln, in dem Unterhautzellgewebe, in der Magenschleimhaut, in den Nieren, in der Leber, in der Milz und in den Lungen, ferner Atrophie der Knochensubstanz (Rarefikation und Knochenbrüchigkeit), daneben häufig Epiphysenlösung der Röhrenknochen und zwar besonders der oberen Epiphysen der Tibiae. Ferner fanden sich bei diesen Tieren ganz regelmäßig die für den infantilen Skorbut des Menschen charakteristischen mikroskopischen Knochenmarksbefunde.

Bei Tieren, die häufig schon nach 1—2 Wochen zugrunde gehen, fehlten die charakteristischen Erscheinungen. Bei ihnen handelt es sich, wie Holst und Frölich (65) einwandfrei zeigen konnten, um ausgesprochene Inanitionszustände, auch das Knochenmark hatte die gelatinöse Beschaffenheit des „Hungermarks".

Nach diesen Feststellungen machten Holst und Frölich nun den wichtigen Gegenversuch, in welchem sie im Hinblick auf die vom Skorbut des Menschen her bekannte ausgesprochene Wirksamkeit frischer Gemüse zu der skorbuterzeugenden Körnernahrung frische Vegetabilien zulegten. Das Ergebnis entsprach ganz den Erwartungen. Sämtliche Tiere, die Zulagen von frischen Gemüsen (wie Weißkohl) erhielten, blieben von skorbutischen Symptomen frei und konnten viele Monate am Leben erhalten werden. Eine ähnliche Wirkung entfaltete noch eine ganze Reihe von Früchten. Damit war der Beweis erbracht, daß der Organismus des Meerschweinchens zur Erhaltung seiner Gesundheit bestimmter Stoffe bedarf, die in den Zerealien und anderen Pflanzensamen fehlen, dagegen reichlich in frischen Vegetabilien vorhanden sind.

Sind diese Stoffe — das antiskorbutische Vitamin C — in der Nahrung in genügender Menge erhalten, so bleiben die krankhaften Störungen aus. Fügt man sie einer Kost, die frei davon ist, und die zur Entwicklung von Skorbutsymptomen geführt hat, nachträglich hinzu, so können diese in kürzester Zeit zum Verschwinden gebracht werden.

Für die weitaus meisten experimentellen Skorbutforschungen diente das Meerschweinchen als Versuchstier. Indessen liegen — wenn auch nur in spärlicher Zahl — noch Versuche an anderen Tieren vor, an Affen, Kaninchen, Schweinen und Hunden. Freilich gelingt es bei diesen Tieren bei weitem nicht so leicht und sicher, die Skorbuterscheinungen hervorzurufen wie bei den Meerschweinchen. Das Meerschweinchen ist das klassische Skorbuttier.

An jungen Affen (Cebus capucinus, Macacus rhesus und M. cynomolgus) konnte Hart (53) durch ausschließliche Ernährung mit kondensierter Milch das typische Bild der Möller-Barlowschen Erkrankung, bei einem alten Affen schweren Skorbut mit ulzeröser Stomatitis hervorrufen.

Bei Hunden, die mehrere Wochen lang mit (durch mehrstündiges Erhitzen im Autoklaven auf Temperaturen bis 130° bei alkalischer Reaktion) „denaturiertem" Pferdefleisch ernährt wurden, sah Schaumann (1) Skorbuterscheinungen sich entwickeln: Ulzerationen an der Zunge und am Gaumen, Schwellung und Rötung des Zahnfleisches mit Neigung zu Blutungen und Ekchymosen am Gaumen. Später gesellten sich hierzu noch neuritische Erscheinungen (Lähmungen, in einem Falle Krämpfe), unter denen die Tiere zugrunde gingen. Es handelte sich hier also um eine Art von Mischform zwischen Skorbut und Polyneuritis, ein Krankheitsbild, das man nach den an der Nahrung gewaltsam erzeugten Veränderungen (Zerstörung der Vitamine B und C) erwarten durfte.

Ein ähnliches Krankheitsbild beobachteten Holst und Frölich (65) in Fütterungsversuchen an Schweinen, die teils mit Roggenbrot, teils mit Reisgraupen unter Zulage von stark gekochtem Fleisch (das z. T. im Dampfkochtopf bei mehreren Atmospähren Druck erhitzt war) oder von getrocknetem Fisch und kleinen Mengen Kartoffeln ernährt wurden. Die Tiere gingen nach 4—6 Monaten unter Lähmungen zugrunde. Es fanden sich Lockerung der Vorderzähne, Blutungen in den Weichteilen, bisweilen auch in der Haut, daneben regelmäßig Knochenveränderungen.

Ein anderes zu Laboratoriumsversuchen viel verwendetes Tier, die Ratte, soll nach den Erfahrungen der meisten Forscher, die mit diesen Tieren arbeiteten, auch bei Skorbutdiät von den typischen Erscheinungen freibleiben. In letzter Zeit ist nun allerdings von namhaften Forschern wie A. Harden und S. S. Zilva sowie J. C. Drummond [1]) behauptet worden, daß auch diese Tierspezies das antiskorbutische Vitamin nicht völlig entbehren könne, wenn sie auch gegen den spezifischen Mangel verhältnismäßig wenig empfindlich sei. Gegen diese Anschauungen haben Osborne und Mendel — unserer Meinung nach mit Recht — geltend gemacht, daß die Verbesserung der Nährleistung eines für das Wachstum junger Ratten ausreichenden Nährstoffgemisches durch Beigabe von Zitronen- oder Apfelsinensaft nichts Sicheres beweise. Denn die Nahrung erfahre durch den Zusatz gleichzeitig eine Anreicherung an antineuritischem Vitamin B und die beobachtete Wirkung sei hierauf und nicht auf das antiskorbutische Vitamin C zu beziehen. Daß diese Deutung richtig war, konnten Osborne und Mendel dadurch beweisen, daß sie in Versuchen, in denen an Stelle von

[1]) Zit. nach Osborne und Mendel (103), S. 554.

Zitronen- oder Apfelsinensaft Hefe (also ein für gewöhnlich als frei von Vitamin C angesehener Stoff) verwendet wurde, die Entwicklung der Tiere in der gleich günstigen Weise beeinflußt wurde. Die Frage muß jedenfalls erst noch weiter untersucht werden.

Mit Sicherheit dürfen wir nach den zur Zeit vorliegenden Erfahrungen den Organismus des Vogels als weitgehend unabhängig von der Zufuhr des antiskorbutischen Vitamins betrachten. Möglicherweise kommen Skorbuterscheinungen bei wachsenden Vögeln vor, dagegen wurde Skorbut bei ausgewachsenen Vögeln noch niemals beobachtet. Diese Tiere vertragen eine reine Körnerfrucht über lange Zeitperioden vorzüglich, sofern sie nur die ganzen Körner und damit den in ihnen vorhandenen Betrag an Vitamin B unverkürzt erhalten.

Über die Verbreitung des antiskorbutischen Vitamins C in der Natur.

Das antiskorbutische Vitamin C ist, ebenso wie die Vitamine A und B, ein vor allem im Pflanzenreich vorkommender Stoff. Die Tatsache, daß es in den ruhenden Pflanzensamen fehlt, während es im Augenblicke der Keimung in großen Mengen gebildet wird, weist auf seine große Bedeutung für die Lebensvorgänge in der Pflanze hin.

Daß die gegen Skorbut schützenden bzw. den Skorbut heilenden Stoffe vor allem in frischen Gemüsen und Früchten sich finden, wurde schon vor fast 200 Jahren von Kramer (112) betont, während Berichte über die günstige Wirkung von Zitronen und Apfelsinen schon im 16. Jahrhundert bekannt geworden waren. Seit der Entdeckung des experimentellen Skorbuts hat man eine große Zahl von verschiedenen Erzeugnissen des Pflanzen- und Tierreichs auf ihren Gehalt an antiskorbutischem Vitamin C untersucht. Im folgenden sei eine kurze Übersicht hierüber gegeben.

Von frischen Vegetabilien, die reichlich Vitamin C enthalten, seien zunächst genannt der Weißkohl und andere Kohlarten, der Löwenzahn, die Wasserkresse, der Sauerampfer, die grünen Salate, überhaupt alle grünen Gemüse, die verschiedenen Rübenarten, ferner Zwiebeln und Radieschen. Vor allem aber ist die Kartoffel zu nennen, der deswegen eine besondere Bedeutung zukommt, weil sie in Mitteleuropa während des ganzen Jahres und auch in Zeiten, wo frische Gemüse kaum zu haben sind, genossen wird. Am gehaltvollsten ist die frische Kartoffel, die vorjährige enthält wesentlich weniger Vitamin; und was hier für die Kartoffel gesagt wurde, gilt für alle die genannten Produkte des Pflanzenreichs auch. Die Geschichte des Skorbuts zeigt, daß besonders in Rußland wiederholt schwere Skorbutepidemien im Anschluß an Kartoffelmißernten aufgetreten sind.

Im Anschluß an die Erwähnung des Weißkohls als eines der wichtigsten Träger des Vitamins B sei die praktisch bedeutungsvolle Feststellung von Salle und Rosenberg (112) hier erwähnt, daß das aus dem Weißkohl dargestellte Sauerkraut keinerlei Heilwirkung bei Skorbut aufweist; bei den Gärungsvorgängen, denen das Kraut bei der Zubereitung unterliegt, geht das Vitamin anscheinend zugrunde.

Verhältnismäßig wenig antiskorbutisches Vitamin findet sich im Mangold und in den Karotten; die letzteren erweisen sich am reichsten in dem Augenblick, in dem sie aus der Erde kommen. Bei längerer Lagerung nimmt der Gehalt ab.

Von großer Wichtigkeit als Antiskorbutika sind dann viele Früchte. Am bekanntesten von ihnen ist als Skorbutheilmittel die Zitrone, in der das antiskorbutische Vitamin eine große Stabilität aufweist. Ähnlich wie die Zitrone ist die Apfelsine[1]) gehaltreich, es folgen dann andere Früchte, wie die Tomaten, die Himbeeren, Erdbeeren, Äpfel, Birnen usw.

Von tierischen Nahrungsmitteln ist in erster Linie die Milch zu nennen, obwohl man nicht sagen kann, daß sie sehr große Mengen von Vitamin C enthielte. Nach den Untersuchungen von A. F. Heß-New York (9) und seinen Mitarbeitern ist bei einem skorbutkranken Kinde die tägliche Zufuhr von 340 g Muttermilch notwendig, um die Krankheitserscheinungen zu mildern. Von Kuhmilch wurden hierzu 450 g benötigt. Von praktischer Wichtigkeit ist, daß für den Gehalt der Milch an Vitamin C die Nahrung des Milchspenders von Bedeutung ist. Die Milch von Kühen, die auf der Weide sich ihr Futter suchen, ist nach den Untersuchungen von E. B. Hart, H. Steenbock und N. R. Ellis (52) wesentlich vitaminreicher als die von stallgefütterten. Diese Tatsache gibt uns bedeutungsvolle Winke für die Diätetik stillender Mütter. Sie weist des weiteren darauf hin, daß das antiskorbutische Vitamin vor allem in der Pflanze, vom Körper der Säugetiere dagegen wohl überhaupt nicht gebildet wird.

Dann hat man die antiskorbutische Substanz wohl in allen tierischen Geweben, wie im Muskelfleisch, in den Nieren, in der Leber usw. gefunden, wenn auch nur in verhältnismäßig kleinen Mengen.

Über den Gehalt der Hühnereier an C-Vitamin sind die Angaben widersprechend.

Bemerkungen über die chemische Natur des antiskorbutischen Vitamins C und seine Empfindlichkeit gegenüber chemischen und physikalischen Einwirkungen.

Über die chemische Natur des Vitamins C ist so gut wie gar nichts bekannt. Die von C. Funk angestellten Untersuchungen haben zu keinem greifbaren Ergebnis geführt.

Der antiskorbutische Faktor ist vor allem löslich in Wasser, er ist ferner löslich in Alkohol, der mit $^1/_2$%iger Zitronensäure versetzt ist, dagegen ist er nicht löslich in absolutem Alkohol.

Bei keinem anderen Vitamin ist die Empfindlichkeit gegen alle möglichen Eingriffe so ausgesprochen wie beim Vitamin C. Zunächst muß einer Eigenschaft gedacht werden, die an das Verhalten des B-Vitamins erinnert. Ebenso wie bei diesem die Zerstörbarkeit sehr viel größer ist, sobald es in Form von Extrakten aus seinem natürlichen Verbande aus den Nahrungsmitteln herausgelöst ist, werden auch die Preßsäfte aus antiskorbutischen Pflanzen

[1]) Der Zitronensaft enthält nicht soviel C-Vitamin, wie die Zitrone selbst, dagegen ist im Apfelsinensaft alles C-Vitamin enthalten. Apfelsinensaft ist daher reicher an C-Vitamin als Zitronensaft.

viel leichter unwirksam als das Ausgangsmaterial selbst. Eine Ausnahme von dieser Regel machen bestimmte Fruchtsäfte, wie der Zitronen- und der Himbeersaft. Wie man sehr bald sah, wird das Vitamin C hier vor der Zerstörung geschützt durch die saure Reaktion jener Säfte, und es stellte sich heraus, daß andere Pflanzensäfte, die bei der ihnen eigenen alkalischen Reaktion sehr leicht ihre Wirksamkeit verlieren, bei künstlich hergestellter saurer Reaktion haltbar werden. Saure Reaktion übt also auf das Vitamin C eine unzweifelhafte Schutzwirkung aus, alkalische Reaktion zerstört es. Auch hier besteht eine strenge Analogie mit dem Vitamin B.

Länger dauerndes Kochen wirkt auf die einzelnen Antiskorbutika in ganz verschiedener Weise schädigend ein. Der Weißkohl beispielsweise wird durch einstündiges Kochen kaum nennenswert verändert, während die Karotten ihre antiskorbutische Eigenschaft fast ganz verlieren; ähnlich wie die Karotten verhalten sich der Blumenkohl und der Löwenzahn, während die weißen Rüben und die Kohlrabi keine Verminderung ihrer antiskorbutischen Wirksamkeit erfahren. Nach diesen Erfahrungen, die wir den sorgfältigen Untersuchungen von Holst und Frölich (66) verdanken, ist das Verhalten der einzelnen Gemüsearten gegenüber den für die tischfertige Zubereitung notwendigen Maßnahmen je nach den einzelnen Sorten sehr verschieden. Glücklicherweise werden eine ganze Reihe von vielbenutzten Gemüsearten durch die übliche Zubereitung nicht in ihrer Vitaminleistung schwerer geschädigt. Das Meerschweinchenexperiment ist uns zur Entscheidung dieser Frage ein — wir möchten fast sagen — zu scharfer Indikator. Die Empfindlichkeit des Menschen gegen Mangel an C-Vitamin ist ja bei weitem nicht so groß wie beim Meerschweinchen.

Ganz anders liegen die Dinge, wenn das Erhitzen unter Druck stattfindet, wenn also Temperaturen von 110—120° und darüber erreicht werden. Auch hierüber liegen sehr genaue Untersuchungen vor. Man hat Weißkohl, der, wie wir hörten, gegen einstündiges Kochen bei 100° nur wenig empfindlich ist, der Einwirkung verschieden hoher Temperaturen während einer wechselnden Zeitdauer ausgesetzt und dabei gefunden, daß einstündiges Erhitzen bei 120° das antiskorbutische Vitamin vollkommen zerstört.

Diese Feststellung ist von allergrößter praktischer Bedeutung in allen den Fällen, wo Konserven in weitem Ausmaße zur menschlichen Ernährung herangezogen werden. Denn in den Konservenfabriken werden die Gemüsekonserven mit Fleisch zuerst während einer Stunde auf 100°, dann während einer weiteren Stunde auf 120° erhitzt. Wir dürfen also im allgemeinen alle Konserven als praktisch frei vom antiskorbutischen Vitamin C betrachten.

Ein ähnlicher für das Vitamin C verhängnisvoller Eingriff wie das Erhitzen auf höhere Temperaturen während längerer Zeit ist das Trocknen.

Daß getrocknetes Gemüse gegen den Skorbut völlig unwirksam ist, hatte man schon in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts gelegentlich einer Skorbutepidemie in Ungarn festgestellt. Die Frage wurde im Verlaufe der von Holst und Frölich (66) ausgeführten Untersuchungen nunmehr systematisch geklärt. Geprüft wurde insbesondere das Verhalten von Kartoffeln, Karotten,

Löwenzahn und Weißkohl. Dabei zeigten sich erhebliche Unterschiede. Der Löwenzahn wird beim Trocknen völlig unwirksam, während Karotten und Weißkohl bei kurzem Trocknen nichts von ihrer antiskorbutischen Kraft einbüßen. Auch Kartoffeln, und zwar besonders gekochte, erfahren Verluste an wirksamer Substanz beim Trocknen, und Kartoffelmehl darf als völlig C-vitaminfrei betrachtet werden.

Diese Angaben über den ungünstigen Einfluß von Trocknungsprozeduren auf den Gehalt von C-Vitaminen in Nahrungsmitteln bedürfen indes nach neueren Untersuchungen der Einschränkung. Alles hängt offenbar davon ab, daß das Trocknen schnellstens und bei niedriger Temperatur erfolgt. So konnte Alfred F. Heß (56) zeigen, daß auf zweckmäßige Art (nach dem amerikanischen Just-Hatmaker-Verfahren [1]) getrocknete Milch und Fruchtsäfte keine Einbuße an antiskorbutischem Vitamin erleiden, ja Heß konnte mit getrockneter, an Vitamin C reicher Milch sogar skorbutische Kinder heilen.

Eine zweifellose Schädigung bedeutet für das C-Vitamin langes Aufbewahren. Beim „Altern" der Nahrungsmittel nimmt ihr C-Vitamingehalt ab (Milch, Kartoffel, Gemüse).

In letzter Zeit hat man ähnlich wie beim fettlöslichen Vitamin auch beim Vitamin C den Beziehungen zu anorganischen Verbindungen seine Aufmerksamkeit zu schenken begonnen. Es scheint nach den Untersuchungen von A. F. Heß, L. J. Unger und G. C. Supplee (58) die Milch von Kühen, die infolge ungenügenden Gehalts des Futters an Vitamin C frei bzw. sehr arm an diesem Vitamin ist, sich durch einen abnorm niedrigen Gehalt an Kalzium und Phosphorsäure auszeichnen. Sollten sich diese Befunde bestätigen, so würde man in Zukunft auch den Einfluß dieses Vitamins auf die Aufnahme und den Ansatz anorganischer Verbindungen noch in viel höherem Maße zu berücksichtigen haben.

Skorbut und Möller-Barlowsche Krankheit beim Menschen

Der Skorbut des Erwachsenen.

Durch die experimentellen Skorbutforschungen von Holst und Frölich (65) ist unser Verständnis für die Entstehung des menschlichen Skorbuts außerordentlich gefördert worden. Besonders lehrreich ist von den neuen Gesichtspunkten aus eine Betrachtung der Geschichte des menschlichen Skorbuts. Es scheint, daß die Skorbutepidemien mit der Einführung einer ausgedehnten Gemüsekultur und mit dem Anbau der Kartoffeln im 16. Jahrhundert seltener wurden [Hirsch [2]]. Eine wie wichtige Rolle die Kartoffeln für die Ernährung in Europa spielt, geht aus der schon erwähnten Tatsache hervor, daß in Rußland und in den skandinavischen Ländern Skorbutepidemien wiederholt im Anschluß an Kartoffelmißernten auftraten.

Das Ausschlaggebende für die Entstehung des Skorbuts beim Menschen ist das Fehlen frischer Nahrungsmittel in der Kost, also

[1] Ein Verfahren von ähnlicher Leistungsfähigkeit scheint in Deutschland das von G. A. Krause zu sein.

[2] Zit. nach Salle und Rosenberg (112).

das Fehlen von frischem Fleisch, frischem Gemüse, von frischen Kartoffeln, von Milch, Eiern und Obst und das Vorherrschen von Konserven, von geräuchertem Fleisch und geräucherten Fischen, von Trockengemüsen, von Mehlsuppen und Brot. Die Beschaffenheit einer Nahrung, in der reichliche Mengen von frischen Lebensmitteln enthalten sind, macht nun erfahrungsgemäß überall da Schwierigkeiten, wo große Menschenmengen unter anormalen Verhältnissen verpflegt werden müssen. So ist das Auftreten des Skorbuts in früheren Zeiten immer beobachtet worden auf Segelschiffreisen, wo die Schiffe oft monatelang keinen Hafen anliefen, auf wissenschaftlichen Expeditionen in unwirtlichen Gegenden, in Feldzügen, in belagerten Festungen usw.

Auch der Weltkrieg zeigte das in den letzten Jahrzehnten immer seltener gewordene Bild des Skorbuts recht häufig, wenn auch schwere und ausgedehnte Epidemien bei uns nicht zur Beobachtung kamen. Es sei hier auf die umfassenden Darstellungen von P. Morawitz (90) und von V. Salle und M. Rosenberg (112) verwiesen.

Von wichtigen Einzelfeststellungen der beiden Forscher sei hier nun noch einmal hervorgehoben, daß sich nach ihren Erfahrungen während des Krieges als besonders reich an Vitamin C bei ihren Skorbutkranken der Kopfsalat und der Weißkohl erwiesen, während das aus eben dem Weißkohl dargestellte Sauerkraut gänzlich wirkungslos war. Auf die Klinik des Skorbuts kann hier nicht näher eingegangen werden; wir verweisen auf die Arbeiten von Morawitz sowie Salle und Rosenberg.

Ähnlich wie bei allen anderen Avitaminosen ist auch beim Skorbut der individuelle Faktor sehr ausgeprägt. Das gilt schon für den Tierversuch und erst recht für die Erkrankung beim Menschen. Vorausgegangene schwächende Krankheiten aller Art, insbesondere Infektionskrankheiten und schwere Darmkatarrhe, des weiteren allgemeine Unterernährung, schwere Strapazen, seelische Depressionen, die den Gesamtorganismus schädigen [Bierich (28)], chronischer Alkoholismus [Hecht (54)] begünstigen das Auftreten der Erkrankung, ebenso wie umgekehrt der Skorbut den Boden schaffen kann für die Entwicklung einer ganzen Reihe von schweren infektiösen Erkrankungen, worauf besonders von Aschoff und Koch (27) hingewiesen wurde. Als Nachkrankheiten des Skorbuts nennen sie vor allem die Tuberkulose, die Diphtherie und die Dysenterie.

Die vom Augenblicke der Entziehung des Vitamins C aus der Nahrung bis zum Auftreten der ersten Skorbuterscheinung verstreichende Zeit währt beim Menschen, der vorher gesund war, viele Monate. Sehr deutlich geht das aus einem an anderer Stelle von uns mitgeteilten Fall hervor, über den Holst und Frölich berichten (4). Es handelt sich hier um den Selbstversuch eines Vegetarianers, der der Welt beweisen wollte, daß man von Brot und Wasser leben könne. Erst 7 ½ Monate nach Beginn seines Versuchs traten ausgedehnte Weichteilblutungen auf. Wir müssen also annehmen, daß in unserem Körper ein gewisser Vorrat von antiskorbutischem Vitamin C aufgespeichert ist, der erst erschöpft sein muß, bis die Krankheitserscheinungen sich einstellen. Dieser Vorrat wird bei den einzelnen Menschen, je nach der vorausgegangenen Ernährung und anderen individuellen Verschiedenheiten in jedem

Fall ein verschiedener sein. Es ist nicht ausgeschlossen, daß das Vitamin C beim Abwehrkampfe des Körpers gegen Infektionen eine Rolle spielt, und man kann sich unschwer vorstellen, daß bei einem Menschen, der eine schwere Infektion hinter sich hat, wobei es zu einem starken Verbrauch von Vitamin C kam, der Vitaminmangel in der Nahrung sich rascher geltend macht als bei einem vorher völlig gesunden Menschen. Übrigens geht nach den Erfahrungen von A. F. Heß (9) die Bildung des Diphtherie-Antitoxins beim Skorbutkranken ebensogut von statten wie unter normalen Verhältnissen.

Die Möller-Barlowsche Krankheit beim Kinde.

Schon Barlow, der Entdecker der nach ihm genannten Krankheit, hat klar erkannt, daß es sich hier um nichts anderes als um die für den kindlichen Organismus charakteristische Form des Skorbuts handle. Auch alle späteren Autoren, die sich mit dem Studium der Erkrankung befaßten, unter ihnen besonders H. Neumann (91, 92), vertraten mit allem Nachdruck diesen Standpunkt. Immerhin, auf eine völlig gesicherte Grundlage wurde die Pathologie des Morbus Barlowi erst durch die neuen Forschungen gestellt. Die Tatsache, daß das Auftreten der Erkrankung vor allem bei einseitiger Ernährung von Säuglingen mit Kindermehl-, Milchpräparaten und hochsterilisierter Kindermilch beobachtet wurde, machte nun der Deutung keine Schwierigkeiten mehr. Bei allen genannten Kostformen fehlt entweder das Vitamin C von vorneherein (wie bei den Mehlpräparaten), oder es ist bei den zur Herstellung nötigen Maßnahmen zerstört worden (Milchpräparate). Die Bedingungen für die Entstehung der Skorbuterscheinungen durch das Fehlen des Vitamins C in der Kost sind hier also gegeben.

Den zwingenden Nachweis, daß ausschließliche Ernährung mit kondensierter Milch zu Skorbut führt, daß also die kondensierte Milch als frei von Vitamin C zu betrachten ist, konnte Hart (53) im Tierexperiment an jungen wachsenden Affen führen. Es gelang ihm, durch langdauernde Fütterung mit kondensierter Milch die typische Form der Möller-Barlowschen Krankheit, „den Skorbut der Kinder, der in jeder Beziehung übereinstimmt mit dem klassischen Skorbut der Erwachsenen", hervorzurufen.

Einen weiteren wichtigen Fortschritt bedeutete es dann, als E. Freise (38) ein an ausgesprochenem Barlow erkranktes Kind durch Zufuhr von Vitamin C — in Form eines alkoholischen Extraktes aus der Futterrübe (Beta vulgaris) — unter Beibehaltung der skorbuterzeugenden Diät (Schweizer kondensierte Milch und Hafermehl) zur Heilung bringen konnte. Wir haben hier eine strenge Analogie zwischen dem Versuch am Menschen und den Versuchen von Holst und Frölich (65) an ihren Laboratoriumstieren. Wegen der großen Bedeutung, die dem Versuche Freises für die ganze Lehre von der Möller-Barlowschen Krankheit zukommt, sei hier aus der Originalarbeit Freises das Folgende mitgeteilt:

„In einem Falle eines typischen schweren Morbus Barlowi wird die ätiologisch als wirksam anzusehende Ernährung fortgesetzt, dabei erfolgt eine Verschlechterung des Zustandes und neue Krankheitserscheinungen an bisher nicht befallenen Skeletteilen, am 6. Tage setzt unter unveränderter Fortführung der Ernährung die Therapie ein, bestehend in der Beigabe von geringen Mengen

eines alkoholischen Extraktes der Beta vulgaris. Am folgenden Tage noch eine Exazerbation der Zahnfleischaffektion. Am Tage darauf ist bereits eine zweifellose Hebung des Allgemeinzustandes zu konstatieren, am 2. Tage der Rückgang der Zahnfleischveränderungen und in lückenloser Folge unter baldigem Abfall der Temperatur zur Norm erfolgt die klinische Heilung. Die Reparation der Knochenprozesse wird röntgenologisch erwiesen. Gleichzeitig hat ein Größenwachstum in dieser Zeit stattgefunden.

Von den aus der Krankengeschichte sich unmittelbar ergebenden Folgerungen sei hervorgehoben, daß auch an der von klinischen Barlowsymptomen freien als Rachitis anzusprechenden Verdickung der distalen Radius- und Ulnaepiphyse eine über die Fehlerquelle des Messens hinausgehende Verkleinerung im Sinne einer Heilung konstatiert werden konnte. (Inwieweit hier gleichzeitig auch eine Beeinflussung des rachitischen Prozesses vorliegen kann, wird in einer in dieser Zeitschrift erscheinenden Arbeit dargelegt werden.)

Zur Beurteilung dieser klinischen Beobachtung seien einige Bemerkungen gestattet. Zunächst ist dem Einwand zu begegnen, als habe die von uns verwandte Nahrung an sich allein Besserung hervorrufen können. Dagegen spricht, daß am 5. Tage der Aufnahme (siehe oben) vor dem Einsetzen der Extraktzufuhr eine erhebliche Verschlechterung des Zustandes und Neuerscheinungen am rechten Unterschenkel auftraten, noch am 1. Tage nach der Zufuhr verschlechterte sich der Befund am Zahnfleisch. Weiter ist wichtig, darauf hinzuweisen, daß die „an sich unzweckmäßige" Ernährungsform beibehalten wurde. Nach zweimonatiger Ernährung mit Mufflerschem Kindermehl (bei der nur die Zugabe von Bienenhonig vielleicht als antiskorbutischer Bestandteil in Betracht kommt) folgt eine gleichfalls zweimonatige Periode von 80 g Schweizermilch und 50 g Hafermehl. Das Kind erhält damit etwa

15 g Eiweiß, 8 g Fett, 73 g Kohlehydrate und 2,4 g Mineralien pro die.

Die Normalnahrung eines Kindes von gleichem Gewicht und Alter würde aus etwa:

30 g Eiweiß, 28 g Fett, 60 g Kohlehydraten und 4,5 g Mineralien bestehen.

Es besteht damit nicht nur ein erhebliches quantitatives Unterangebot von etwa 435 statt 670 Kalorien, sondern zugleich ein evidenter qualitativer Defekt in Gestalt von nur 50% des Eiweißes und 28% des Fettes, das empirisch unter gleichen Umständen für die normale Entwicklung notwendig ist.

Die Kalorienzufuhr ist einseitig stark zugunsten der Kohlehydrate verschoben. Trotzdem erfolgte die Reparation durchaus in dem Sinne und Umfange, wie sie zeitlich auch unter der klassischen Ernährungstherapie nicht weitgehender zu erwarten gewesen wäre. Es erscheint damit ein wichtiges Argument gegen die Annahme gegeben, die erst neuerdings wieder betont wurde, daß nämlich die an sich unzweckmäßig zusammengesetzte Nahrung das wesentliche ätiologische Moment des Morbus Barlowi darstellte. Es ist weiterhin noch zu bemerken, daß die Mineralstoffzufuhr in toto, besonders aber die Kalkzufuhr gegenüber der Norm stark eingeschränkt war, statt etwa 1.4 g bei Kuhmilchernährung nur ca. 0,4 g. Die Kalkzufuhr bei alleiniger Frauenmilch wäre etwa

zu 0,6 pro die zu veranschlagen. Geringer ist die Differenz bezüglich der Phosphorsäure."

Die Richtigkeit der Beobachtungen Freises konnte sehr bald von E. Freudenberg (41) bestätigt werden. In allerletzter Zeit wurden dann umfangreiche Studien über den Morbus Barlowi von Alfred F. Heß (9, 55, 60) und seinen Mitarbeitern in New York an einem sehr großen Material ausgeführt, die im großen und ganzen zu ähnlichen Schlußfolgerungen führten wie die, zu denen die deutschen Forscher gekommen waren. Praktisch wichtig scheint uns die von A. F. Heß (56) gemachte Feststellung, daß bei Verwendung von pasteurisierter Milch weniger der Pasteurisierungsprozeß verhängnisvoll ist, als das längere Aufbewahren der Milch, das eine so behandelte Milch verträgt. Wird die Milch unmittelbar nach dem Pasteurisieren verwendet, so ist ihr C-Vitamingehalt höher, als wenn sie nachher noch 24 Stunden gestanden hat. Offenbar geht beim „Altern" der Milch C-Vitamin zugrunde. Nach den Untersuchungen von A. F. Heß gilt das für die rohe Milch genau so wie für die pasteurisierte.

Das klinische Bild der Möller-Barlowschen Krankheit hat unter dem Einfluß der Vitaminlehre in letzter Zeit eine Erweiterung erfahren. Zahlreiche klinische Beobachtungen von Pfaundler und v. Seht (110), besonders aber von L. F. Meyer und E. Nassau (89) über Blutungen an der Haut und den Schleimhäuten bei Säuglingen und kleinen Kindern müssen wegen der auffallenden Beeinflußbarkeit durch antiskorbutische Nahrungsmittel an eine alimentäre Genese denken lassen. Bei zweien der von Meyer und Nassau beobachteten Fälle konnte ein Übergang in echten Morbus Barlowi festgestellt werden. Diese Beobachtung, ferner die bei fast allen Fällen vorhandene, für die Barlowsche Krankheit charakteristische Hämaturie, schließlich die günstige Wirkung antiskorbutischer Stoffe berechtigen uns, diese Störungen als eine leichte Form der Möller-Barlowschen Krankheit aufzufassen. Weitere Beobachtungen sind hier dringend erwünscht.

Noch in einer anderen Richtung wurde der Versuch gemacht, das Bild des infantilen Skorbuts zu erweitern. A. F. Heß (60) beobachtete bei Kindern, die nicht recht gedeihen wollten, die immer blaß, appetitlos und schlechter Laune waren, das Auftreten von Haut- und Schleimhautblutungen, sobald diese Kinder von akuten (meist Grippe-) Infektionen befallen wurden. Heß nimmt an, daß hier ein latenter Skorbut bestand, der durch das Hinzutreten der akuten Infektionen manifest wurde. Ganz ähnliche Anschauungen wurden in den letzten Jahren von H. Abels (17) entwickelt. Wenn wir uns auch selbst in dieser Frage nicht als zuständig beachten, so möchten wir doch betonen, daß die klinische Erfahrung über den Skorbut des Erwachsenen sich hiermit in bester Übereinstimmung befindet.

Aron (12) vertritt die Anschauung, daß das schlechte Gedeihen solcher Kinder nicht auf einen Mangel an C-Vitamin, sondern an wachstumfördernden Extraktstoffen zurückzuführen sei. Wir haben schon an einer früheren Stelle darauf hingewiesen, daß die Lostrennung eines besonderen wachstumfördernden Vitamins von den übrigen Vitaminen uns zur Zeit nicht notwendig erscheint, da es erwiesen ist, daß kein einziges der drei Vitamine entbehrt werden kann, wenn normales Wachstum erfolgen soll; denn der Organismus

benötigt zum Aufbau seiner Gewebe sie alle drei. So kann z. B. das Wachstum ausbleiben trotz Anwesenheit reichlicher Mengen von solchen wachstumfördernden Extraktstoffen nach Aron, wenn das fettlösliche Vitamin A fehlt. Alle drei Vitamine sind am Wachstumsvorgang beteiligt, und es erscheint uns daher richtiger, vorläufig von der Aufstellung eines besonderen wachstumfördernden Vitamins abzusehen.

Praktische Folgerungen aus der Vitaminlehre.

Wir haben in den vorausgegangenen Kapiteln uns ausführlich mit den einzelnen Vitaminen, ihren Aufgaben im tierischen Organismus und ihrer Verbreitung in der Natur beschäftigt.

Im folgenden wollen wir nun einen kurzen Überblick über den Gehalt der wichtigsten, zur menschlichen Ernährung verwendeten Erzeugnisse des Tier- und Pflanzenreiches an den einzelnen Vitaminen zu geben versuchen, um uns vom Standpunkt der neuen Forschungsergebnisse Rechenschaft über eine zweckmäßige Ernährung abzulegen.

Betrachten wir zunächst die Produkte des Pflanzenreiches, die den Hauptanteil unserer Nahrung bilden! An erster Stelle stehen hier das Brot und das Mehl. In allen Getreidekörnern ist reichlich Vitamin B enthalten, in den aus ihnen dargestellten Brotarten und Mehlen dagegen nur insoweit, als nicht infolge zu weitgehender mechanischer Bearbeitung des Getreides durch Entfernung der das Korn umhüllenden Zellulosemembran Verluste entstanden sind. Je feiner eine Mehlsorte ist, um so geringer ist der Gehalt an Vitamin B, das sogenannte Blütenmehl 00 ist als völlig vitaminfrei zu betrachten. Roggenmehl ist dagegen in jedem Falle in bezug auf B-Vitamin vollwertig, und das Kommißbrot unseres Militärs muß vom Standpunkte der Vitaminlehre als ausgezeichnet bezeichnet werden. Das A-Vitamin ist ebenso wie das B-Vitamin in allen Körnerfrüchten, wenn auch in geringerer Menge enthalten; es findet sich vorwiegend im Keimling. Stark ausgemahlene Mehlsorten sind nahezu frei von Vitamin A. In jedem Falle fehlt in allen aus Getreidekörnern dargestellten Erzeugnissen, also in allen Brot- und Mehlsorten, das Vitamin C. Diese Tatsache ist praktisch wichtig, nicht nur für die Ernährung von Säuglingen, sondern auch für die Ernährung von Magen-Darmkranken, bei denen häufig wochenlang hindurch aus „diätetischen Gründen" nur Zerealien und daraus hergestellte Produkte gereicht werden. Wiederholt ist eine mit Rückicht auf ein Magen-Darmleiden zusammengestellte Diätform die Ursache eines Skorbuts geworden [Morawitz (90)].

Nächst dem Brot und dem Mehle spielt für die Volksernährung die wichtigste Rolle die Kartoffel. Sie enthält sowohl vom Vitamin B wie vom Vitamin C so viel, daß bei genügender täglicher Zufuhr von Kartoffeln unser Bedarf an den beiden Vitaminen gedeckt wird. Die Kartoffel ist dasjenige Nahrungsmittel, das in Europa das Auftreten von Skorbut verhindert hat. Sie liefert uns unseren Bedarf an Vitamin C während der Wintermonate und im ersten Frühjahr, wenn frische Vegetabilien noch nicht zur Verfügung stehen. Von dem Vitamin A dagegen enthält die Kartoffel nur sehr geringe Mengen.

Die Hülsenfrüchte (Erbsen, Bohnen, Linsen) sind wichtig wegen ihres hohen Gehalts an Vitamin B. Dagegen findet sich das Vitamin A in ihnen nicht sehr reichlich und das Vitamin C nur in noch frischem Material. Die getrockneten Hülsenfrüchte sind gänzlich frei von diesem letzteren Nährstoff [Fürst (49)].

Die wichtigste Quelle aller drei Vitamine sind die grünen Gemüse (Spinat, Kohlarten, Salate, Rüben usw.), besonders die Vitamine A und C sind in ihnen in verhältnismäßig großen Mengen enthalten. Den Gemüsen kommt daher eine höchst wichtige Rolle für unsere Ernährung zu und sie sollten nach Möglichkeit einen regelmäßigen Bestandteil unserer Kost bilden. Mit vollstem Recht hat man von jeher die Gemüse als sehr wertvolle Nahrungsmittel betrachtet, ohne daß man indes früher in der Lage war, diese Anschauung entsprechend begründen zu können; denn ihr Kaloriengehalt ist im Vergleich zu anderen Nahrungsmitteln verhältnismäßig gering. Bei der Zubereitung der Gemüse darf unter keinen Umständen das Kochwasser weggegossen werden, da hierbei erhebliche Mengen der beiden wasserlöslichen Vitamine (B und C) verloren gehen würden. Bei der Trocknung der Gemüse, wie sie für Handelszwecke geübt wird, wird sicherlich ein erheblicher Teil der Vitamine zerstört, vor allem des Vitamins C. Unter diesem Gesichtspunkt ist der Genuß von Trockengemüsen zu widerraten.

Über den Gehalt der Wurzelgemüse an Vitaminen waren die Ansichten früher geteilt. Heute wissen wir, daß auch sie, wenn auch in verschiedenen Mengen, alle drei Vitamine enthalten. Als besonders wertvoll müssen die gelben Rübchen (Mohrrübchen) bezeichnet werden.

Von großer Bedeutung als Quellen für die Vitamine B und C sind ferner die verschiedensten Früchte. Viele von ihnen zeichnen sich durch einen hohen Gehalt an Vitamin C aus, so besonders die Zitrone, die Apfelsine, die Traube usw. Die meisten enthalten daneben noch Vitamin B, wenn auch in geringerer Menge. Durch einen hohen Gehalt an allen drei Vitaminen ist die Tomate ausgezeichnet, der daher eine besondere Stellung unter den Erzeugnissen des Pflanzenreichs zukommt.

Von den Nahrungsmitteln, die uns das Tierreich liefert, sind zuvörderst die Milch (und die daraus bereiteten Produkte) und die Hühnereier zu nennen. Die Milch ist bekanntlich ein Träger aller dreier Vitamine. Ihr Gehalt an ihnen ist, wie nachdrücklich betont wurde, keine von vornherein gegebene Größe, sondern hängt in hohem Maße von dem Futter ab, das die Kuh erhält. Das ist einwandfrei nachgewiesen für die Vitamine A und C und gilt sicherlich auch für das Vitamin B. Die Güte der Milch kann also eine recht verschiedene sein je nach der Fütterung der Kühe. Es ist wichtig, sich das klar zu machen im Hinblick auf die Säuglingsernährung. Ungenügendes Gedeihen eines Säuglings kann seine Ursache in einem ungenügenden Vitamingehalt der Milch haben. Es sei hier ferner noch einmal daran erinnert, daß alle möglichen Eingriffe, wie langes Kochen, Alkalizusatz usw. den Vitamingehalt der Milch erheblich vermindern können.

Von größter praktischer Bedeutung sind die neuen Erkenntnisse für die Ernährung von stillenden Müttern. Je reichlicher in deren Nahrung

frisches Gemüse, Milch, Butter, Eier usw. vertreten sind, um so vitaminreicher ist ihre Milch und um so besser wird das Brustkind gedeihen.

Die Hühnereier sind ausgezeichnet durch ihren hohen Gehalt an den Vitaminen A und B; ob sie auch C-Vitamin führen, ist anscheinend noch nicht sicher festgestellt.

Von tierischen Organen, die zu Ernährungszwecken Verwendung finden, sind besonders vitaminreich Leber und Nieren. Beide enthalten ziemlich reichlich Vitamin A und B, in geringerer Menge auch Vitamin C. Auch in Herz und Gehirn findet sich verhältnismäßig viel Vitamin B, dagegen wenig Vitamin A. Im gewöhnlichen Muskelfleisch sind die drei Vitamine zwar vorhanden, aber in sehr kleinen Mengen. Als nahezu völlig vitaminfrei ist das Fischfleisch zu betrachten.

Die tierischen Fette sind als die an fettlöslichem Vitamin A reichsten Nahrungsmittel zu betrachten. Sehr gehaltvoll sind die Fette aus der Leber, aus den Nieren, dann das Rinderfett, während das Schweinefett nur sehr kleine Mengen enthält oder ganz frei davon ist. Der wichtigste Träger des Vitamins A ist der Lebertran (Dorsch-Lebertran).

Die pflanzlichen Fette und Öle sind durchweg arm an Vitamin A, vielfach gehen die letzten Spuren bei den Maßnahmen, denen sie für die handelsfertige Verarbeitung unterworfen werden, verloren. Die technisch gehärteten Fette sind alle völlig frei von A-Vitamin.

Es wäre nun kurz die Frage zu erörtern, welche allgemeinen Regeln sich aus der modernen Vitaminforschung für eine zweckmäßige Ernährung ergeben. Zunächst muß hervorgehoben werden, daß der Bedarf an den Vitaminen am größten überall da ist, wo neues Gewebe aufgebaut wird, also in erster Linie beim wachsenden Organismus und in der Rekonvaleszenz! Milch, Eier, Butter, grüne Gemüse und Früchte in reichlicher Menge sind hier das Gegebene.

Für den normalen gesunden ausgewachsenen Organismus ist der Bedarf an Vitamin A geringer als an den anderen Vitaminen, ja, ein völliger Mangel an A-Vitamin wird unter Umständen längere Zeit ohne irgendwelche Störungen vertragen; offenbar deshalb, weil wir in unserem Körper einen gewissen Vorrat an diesem Vitamin aufgespeichert haben. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim erwachsenen Menschen mit dem Vitamin C. Dagegen scheint ein Vorrat an dem B-Vitamin im Organismus nicht vorhanden zu sein, und die Empfindlichkeit gegenüber dem Fehlen dieses Vitamins in der Nahrung ist daher verhältnismäßig groß.

Wenn wir den Anschauungen von Thomas B. Osborne (11) über die Stoffwechselwirkung des B-Vitamins folgen, so liegt dessen Bedeutung in seinem Einfluß auf den Stoffumsatz. Reichliche Kalorienzufuhr bei ungenügender Aufnahme von B-Vitamin führt nach ihm zur Überernährung. Man kann sich unschwer vorstellen, daß für die Entstehung mancher Formen der Fettsucht ein überreichliches Kalorienangebot bei ungenügender Zufuhr von B-Vitamin entscheidend ist, wie das z. B. der Fall ist bei reichlichem Genuß von feinsten (vitaminfreien) Mehlsorten, von Zucker usw.

In Fällen, wo man aus besonderen Gründen das eine oder andere Vitamin in hochkonzentrierter Form darreichen will, wird man zu den bekannten, besonders vitaminhaltigen Stoffen greifen. Das A-Vitamin ist in höchster Konzentration enthalten im Lebertran, das B-Vitamin in der Hefe, das C-Vitamin in der Zitrone und Apfelsine; merkwürdigerweise und entgegen der allgemeinen Vorstellung ist der Zitronensaft bei weitem nicht so reich an C-Vitamin wie die Zitrone selbst, zweckmäßiger ist daher der Genuß der Apfelsine. Von den Amerikanern Osborne und Wakeman (100) wurde aus Hefe ein hochwertiges B-Vitaminpräparat hergestellt, das als praktisch frei von Purinbasen zu betrachten ist. 15 mg dieses Präparat sind so wirksam wie 200 mg getrockneter Hefe.

Wie wir gesehen haben, kommen die Vitamine in den zur Ernährung benutzten Erzeugnissen des Pflanzen- wie des Tierreichs in weitester Verbreitung vor. Unter normalen Verhältnissen, wenn die verschiedensten Nahrungsmittel in ausreichender Menge zur Verfügung stehen und die Ernährung keinerlei Beschränkungen unterworfen ist, besteht in den europäischen Ländern keine Gefahr, daß Insuffizienzkrankheiten in bedrohlicher Form auftreten könnten. Ganz anders liegen die Dinge in Zeiten von Kriegs- und Hungersnot. Die Ernährung kann unter solchen Verhältnissen ausgesprochen einseitig werden, ganze Gruppen von Nahrungsmitteln, die sonst einen regelmäßigen Bestandteil der Kost bildeten, scheiden aus, und die Gefahr der Insuffizienzkrankheiten ist nahe gerückt. Besonders gefährdet ist in solchen Fällen die heranwachsende Jugend, die, wie ausführlich dargelegt wurde, gegen Vitaminmangel sehr viel empfindlicher ist als die Erwachsenen. Beispiele dieser Art kamen in Mitteleuropa während und besonders in der ersten Zeit nach dem Kriege (vor allem in Österreich) in beträchtlicher Zahl zur Beobachtung.

Infolge des Versailler Vertrags und der durch ihn bedingten fortschreitenden Verarmung des deutschen Volkes, die es weiten Klassen der Bevölkerung — besonders auch des Mittelstandes — unmöglich macht, sich zweckmäßig zu ernähren, ist die Gefahr des Auftretens gewisser Insuffizienzkrankheiten wieder unzweifelhaft nahe gerückt. Wir denken besonders an die Rachitis. Alle die Nahrungsmittel, die das fettlösliche Vitamin in größerer Menge enthalten, wie Vollmilch, tierische Fette, grüne Gemüse, können infolge des hohen Preises von der Allgemeinheit nicht mehr in genügender Menge erstanden werden; ganz besonders gilt dies auch für die grünen Gemüse, die, um den Bedarf an fettlöslichem Vitamin völlig zu decken, in beträchtlicher Menge verzehrt werden müßten. Ungenügende Zufuhr von frischen Gemüsen ist überdies noch bedenklich wegen der Gefahr des Skorbuts. So wird eben von Umber (138) über das Auftreten von sporadischen Skorbutfällen in Berlin berichtet. Die betreffenden Kranken hatten Wochen und Monate hindurch nichts von frischen Gemüsen oder Kartoffeln zu sich genommen; besonders kritische Zeiten sind das Ende des Winters und der Beginn des Frühjahrs, also die Monate, in denen frische Gemüse noch kaum auf den Markt kommen oder unerschwinglich teuer sind. Solange die Versorgung mit Kartoffeln ausreichend ist, brauchen keine ernsten Schäden zu entstehen. Ganz anders liegen dagegen die Dinge, wenn Mangel an diesem wichtigen Nahrungsmittel entsteht. Unter solchen Umständen könnten sich bei uns ebenso leicht Skorbutepidemien entwickeln, wie sie schon in früheren Zeiten bei Kartoffelmißernten wiederholt auftraten; wir haben hierauf bereits hingewiesen.

Es ist von größter Wichtigkeit, daß die maßgebenden Regierungsstellen diesen Fragen ihre ganz besondere Aufmerksamkeit schenken. Die schweren Schädigungen, die unsere Volksgesundheit durch die Hungerblockade erlitten hat, sind bei weitem noch nicht überwunden. Neue Erschütterungen müssen unter allen Umständen vermieden werden. Wir denken hierbei nicht nur an die Rachitis, an den latenten Skorbut, sondern vor allem auch an die durch ungenügende Vitaminzufuhr bedingte Herabsetzung der Resistenz gegen Infektionen. In erster Linie gilt das für die Tuberkulose, aber auch die akuten Infektionskrankheiten kommen hier in Frage. Nach den Erfahrungen des mehrfach genannten amerikanischen Kinderarztes A. F. Heß ist bei latentem Skorbut die Empfänglichkeit für Diphtherie so außerordentlich groß, daß man, wie Heß meint, bei jedem Fall von Diphtherie sofort an latenten Skorbut denken sollte. Wenn man auch vielleicht nicht soweit zu gehen braucht, wie dieser erfahrene Kliniker, so verdienen doch ohne jeden Zweifel die Beziehungen zwischen Vitaminhunger und Infektionskrankheiten in viel höherem Maße Berücksichtigung als bisher.

III. Die Bedeutung des vegetativen Nervensystems für die Wärmeregulation und den Stoffwechsel[1]).

Von

Erich Toenniessen-Erlangen.

Mit 2 Abbildungen.

Inhalt.

[1]) Aus der medizinischen Klinik Erlangen (Direktor Prof. L. R. Müller).

Literatur.

Vorbemerkungen.

Aschoff: Münch. med. Wochenschr. Nr. 18. 1922.
Bier: Münch. med. Wochenschr. Nr. 23. 1922.
Kraus, Friedrich: Die allgemeine u. spezielle Pathologie der Person. Leipzig: Thieme 1919.
Müller, L. R.: Das vegetative Nervensystem. Berlin: Julius Springer 1920.
Plate: Allgemeine Zoologie und Abstammungslehre. Jena: Fischer 1922.
Ricker: Grundlagen einer Logik der Physiologie als reiner Naturwissenschaft. Stuttgart 1912.
Rhumbler: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, herausgegeben von Abderhalden, Lief. 23. 1921.

Wärmeregulation.

Abderhalden: Klin. Wochenschr. 1922.
Adler: Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 12, S. 441.
— Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 15, S. 350.
Albert: Zitiert nach Krehl: Pathologische Physiologie.
Aronsohn und Sachs: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 37.
Asher: Zitiert nach Isenschmid: Med. Klinik 1922.
— Dtsch. med. Wochenschr. 1920.
Atwater: Zitiert nach Magnus-Levy.
Barbour: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 70.
Barbour und Wing: Journ. of Pharmakol. 1913.
Barcroft: Zitiert nach Freund: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 22. 1922.
Bauer, J.: Wien. klin. Wochenschr. 1914.
Bethe: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 142.
Biedl: Kongr. f. inn. Med. 1922.
Bingel: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 64.
Boeke: Zitiert nach Martini.
Boldyreff: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 154.
Botazzi: Zitiert nach Meyer-Gottlieb.

Broocks: Zitiert nach Reiner Müller: Münch. med. Wochenschr. 1917.
Bürger: Kongr. f. inn. Med. 1922.
Cawadias: Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 15, S. 148.
Citron und Leschke: Dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1913.
– – Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 14.
Cloetta und Waser: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 73 u. 75.
Cushing: Zitiert nach Isenschmid: Med. Klinik 1922.
Daniélopolu u. Mitarb.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 86. 1922.
Dieden: Zitiert nach L. R. Müller: Das vegetative Nervensystem. Berlin 1921.
Döblin: Berl. klin. Wochenschr. 1912.
– Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 4, S. 130.
Döblin und Fleischmann: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 78.
Dresel: Erkrankungen des vegetativen Nervensystems. Spez. Path. u. Ther. inn. Krankh., herausgegeben von Kraus und Brugsch. Berlin: Urban u. Schwarzenberg 1922.
Eppinger, Falta und Rüdinger: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66.
Ernst: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 161.
Filehne: Berl. klin. Wochenschr. 1882, 1883.
– Kongr. f. inn. Med. 1885.
Finkelstein: Dtsch. med. Wochenschr. 1909.
Frank, E.: Berl. klin. Wochenschr. 1919 u. 1920. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 90. 1921. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 70.
Frank und Voit: Zeitschr. f. Biol. Bd. 42.
Freund, Herm.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 65.
– Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 72.
– Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 105.
– Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 22. 1922.
Freund, Herm. und Marchand: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 72.
Freund, Herm. und Schlagintweit: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76.
Freund, Herm. und Straßmann: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69.
Glaser: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr., **Orig.** Bd. 17.
Goltz: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 51.
Grafe: Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 16, S. 405.
Grafe und v. Redwitz: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 119.
Hari: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 176.
Harnack: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 40.
– Therap. Monatsh. 1894.
Harnack und Schwerdmann: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 40.
Hashimoto: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 78.
Hegler: Zitiert nach Reiner-Müller.
Le Heux: Zitiert nach Schäffer.
Hildebrandt: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 90.
Hirsch, C.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 75.
Hirsch und Otfried Müller: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 75.
Hirsch und Rolly: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 75.
Horsley: Zitiert nach Isenschmid: Med. Klinik 1922.
Jacobj und Kraus: Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 6, S. 389.
Jacobj und Römer: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 70.
Joteyko: Zitiert nach Meyer-Gottlieb.
Isenschmid: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 75 u. 85.
– Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1917.
– Med. Klinik 1922.
Isenschmid und Krehl: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 70.
Isenschmid und Schnitzler: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76.
Ito: Zeitschr. f. Biol. Bd. 38.
Kahn: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1904.
Krause, Fedor: Berl. klin. Wochenschr. 1910.
Krauß, E.: Klin. Wochenschr. 1922.
Krehl: Kongr. f. inn. Med. 1913.

Krehl: Pathologische Physiologie. 10. Aufl. Leipzig: Vogel.
Krehl und Kratzsch: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 41.
Krehl und Matthes: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 36.
v. Kries: Dtsch. med. Wochenschr. 1921.
— Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 190. 1921.
Kuré und Mitarb.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 28. 1922.
Langley: Zitiert nach Freund: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 22. 1922.
Lehmann und Baginsky: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 106.
Liebermeister: Pathologie des Fiebers. Leipzig 1875.
Liljestrand und Frumerie: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 31.
Lindhard: Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 16, S. 526.
Löwi: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 161, 189 u. 193.
Magnus-Levy: Physiologie des Stoffwechsels in v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. II. Aufl. Berlin 1906.
Mammele: Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 13, S. 478.
Mansfeld: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 161, 184.
Martini: Münch. med. Wochenschr. 1922.
Matthes: Kongr. f. inn. Med. 1897.
May: Zeitschr. f. Biol. Bd. 12.
Meade-Smith: Zitiert nach Tigerstedt: Lehrbuch der Physiologie. 9. Aufl. Leipzig.
Meyer, H. H.: Dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1913.
Meyer, H. H. und Fröhlich: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 79.
Meyer und Gottlieb: Experimentelle Pharmakologie. 5. Aufl. Berlin: Urban und Schwarzenberg 1921.
Meyerhof: Klin. Wochenschr. 1922.
Müller, Friedrich: Allgemeine Pathologie der Ernährung in v. Leydens Handbuch der Ernährungstherapie. Leipzig 1903.
— Dtsch. med. Wochenschr. 1922.
Müller, Reiner: Münch. med. Wochenschr. 1917.
Nakamura: Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 20, S. 258.
Naunyn und Quinke: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1869.
Nikolaides und Dontas: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1911.
— — Zentralbl. f. Physiol. Bd. 25.
Parnas: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 134.
Parnas und Laska-Mintz: Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 18, S. 420.
Pekelhaaring und van Hoogenhuyze: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 64.
Pflüger: Zitiert nach C. Hirsch.
Ott: Journ. of nerv. and ment. diseas. 1887.
Reichardt: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr., Orig. Bd. 18.
— Allgem. und spezielle Psychiatrie. Jena 1908. — Arbeiten aus der psychiatr. Klinik. Würzburg 1914.
Rießer: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 80.
Rubner: Biologische Gesetze. Marburg 1887.
— Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Leipzig und Wien 1902.
— Arch. f. Hyg. Bd. 23.
Schäffer: Klin. Wochenschr. 1922.
Schaps: Berl. klin. Wochenschr. 1907.
Schittenhelm: Jahresber. über d. Ergebn. d. Immunitätsforsch. 1910.
— Kongr. f. inn. Med. 1913.
Schittenhelm und Ströbel: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1912.
Schittenhelm und Weichardt: Dtsch. med. Wochenschr. 1911.
— — Münch. med. Wochenschr. 1910, 1911, 1912.
Schittenhelm, Weichardt und Grißhammer: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1912.
Graf Schönborn: Zeitschr. f. Biol. Bd. 56.
Schönfeld: Dissertation Göttingen 1918.
Schultze: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 43.
Sinelnikow: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1910.

Speck: Zitiert nach C. Hirsch.
Starkenstein: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 77.
Stern: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 115.
– Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 20.
Strasser: Wien. klin. Rundsch. 1902.
Tendlau und Quilford: Zitiert nach Magnus-Levy.
Tscheschichin: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1866.
Tschechkow: Dissertation Petersburg 1902.
Volland: Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 17, H. 6.
Zondek: Dtsch. med. Wochenschr. 1921.
Zuntz: Zitiert nach Magnus-Levy.

Wärmeregulation und Stoffwechsel.

Abderhalden: Lehrbuch der physiologischen Chemie. 2. Aufl.
Ehrlich, P.: Zitiert nach Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl.
Fick und Wislicenus: Myothermische Untersuchungen 1859.
Freund, Herm.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 65, 72, 88.
– Wärmeregulation und Fieber in Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 22. 1922.
Freund, Herm. und Grafe: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 67, 70, 93.
– – Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 168.
– – Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 121.
Freund, Herm. und Marchand: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 73.
Freund, Herm. und Schlagintweit: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76.
Friedemann und Isaac: Zitiert nach F. Kraus in v. Noordens Handbuch.
Grafe: Kongr. f. inn. Med. 1913. Münch. med. Wochenschr. 1913, 1920. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 116.
Graham und Poulson: Quart. Journ. of med. 1912.
Hashimoto: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 78.
Hermanns, Leo: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 114.
Hirsch, Rahel: Kongr. f. inn. Med. 1913.
– Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 13.
Isenschmid: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 85.
Kocher: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 115.
Kraus, Fr.: Fieber und Infektion in v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels 2. Aufl.
– Kongr. f. inn. Med. 1913.
Krehl: Pathologische Physiologie. 10. Aufl.
Krehl und Matthes: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 38.
Landergren: Zitiert nach F. Müller: Dtsch. med. Wochenschr. 1922.
Lusk: Zitiert nach Grafe: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 121.
Manassein: Zitiert nach F. Kraus in v. Noordens Handbuch.
Mansfeld: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 161, 164.
Müller, Friedrich: Kongr. f. inn. Med. 1913.
– Dtsch. med. Wochenschr. 1922.
Pick, F.: Zitiert nach F. Kraus: Kongr. f. inn. Med. 1913.
Pettenkofer und Voit: Zitiert nach F. Müller: Dtsch. med. Wochenschr. 1922 und Kocher: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 115.
Pflüger: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 50.
Rettig: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76.
Richter: Zitiert nach F. Kraus in v. Noordens Handbuch.
Rolland, Anne: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 107.
Rolly: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 78.
Schaffer und Coleman: Zitiert nach F. Müller: Kongr. 1913.
Schultze: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 43.
Sivén: Zitiert nach Kocher.
Stähelin: Zitiert nach F. Kraus in v. Noordens Handbuch.

Traube: Zitiert nach F. Kraus in v. Noordens Handbuch.
Vogel: Zitiert nach F. Kraus in v. Noordens Handbuch.
Voit: Zitiert nach C. Hirsch: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 75.
Weber: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 47.

Vegetative Regulation des Stoffwechsels ohne Abhängigkeit vom Wärmehaushalt.

Abderhalden: Lehrbuch der physiologischen Chemie. 2. Aufl.
Allers: Ergebn. d. Neurol. u. Psychiatr. Bd. 19.
Aschner: Berl. klin. Wochenschr. 1916.
Asher: Klin. Wochenschr. Nr. 31. 1922.
Asher und Corral: Zeitschr. f. Biol. Bd. 68.
Bang, J.: Zitiert nach Abderhalden: Lehrbuch der physiologischen Chemie.
Becher: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 135.
Berg: Biochem. Zeitschr. Bd. 61.
Bernard, Claude: Sämtliche Arbeiten genannt bei Allers.
Bieling, Gottschalk und Isaac: Klin. Wochenschr. Nr. 31. 1922.
Blum: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 71.
Bragsch, Dresel und Lewy: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 21. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 25.
Dakin: Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 6, S. 586: Bd. 7, S. 173; Bd. 8, S. 118; Bd. 9, S. 607.
Dock: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 5.
Göring, Dora: Zeitschr. f. Konstitutionslehre. Bd 8.
Dresel und Lewy: Berl. klin. Wochenschr. 1921.
Dresel und Ullmann: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 24.
Eckhard: Zitiert nach Allers, Ellinger, Leschke.
Eiger: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 30.
Embden: Klin. Wochenschr. Nr. 9. 1922.
Eppinger, Falta und Rudinger: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66.
Freund, Herm. und Grafe: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 93. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 168. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 121.
Freund, Herm. und Schlagintweit: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76.
Greving: Zeitschr. f. d. ges. Anat. III. Abt. Bd. 24.
Hornemann: Biochem. Zeitschr. Bd. 122.
Jarisch: Sämtliche Arbeiten zitiert bei Allers.
Junkersdorf: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 186 u. 187.
Kahn: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 140, 144.
Leschke und Schneider: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 19.
Lichtwitz: Klinische Chemie. Berlin 1918.
Malone: Abteilung der preußischen Akademie der Wissenschaften 1910.
de Meyer: Zitiert nach Brugsch, Dresel und Lewy: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 25.
Michaelis: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 14.
Moos: Arch. f. wiss. Heilk. 4.
Müller, L. R.: Kongr. f. inn. Med. 1921.
Nonnenbruch: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 91, H. 3/5 u. 6.
Pechstein: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 12.
Pollak: Verhandl. d. Ges. dtsch. Nervenärzte 1921.
Schiff: Untersuch. über d. Zuckerbildung i. d. Leber, Würzburg 1859.
Schittenhelm: Klin. Wochenschr. Nr. 13. 1922.
Siemens: Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 136.
Starkenstein: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 10.
Stübel: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 185.
Umber: Dtsch. med. Wochenschr. 1921.
Wacker und Huek: Münch med. Wochenschr. 1913.
Wertheimer und Battez: Zitiert nach Freund und Schlagintweit: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76.

Der anorganische Stoffwechsel.

Aschner: Klin. Wochenschr. 1916.
Asher, Leon: Klin. Wochenschr. Nr. 31. 1922.
Asher und Bruck: Zeitschr. f. Biol. Bd. 47. 1904.
Asher und Pearce: Zeitschr. f. Biol. Bd. 63.
Bardier und Fränkel: Zitiert nach Biedl: Innere Sekretion.
Bauer, J.: Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin: Julius Springer 1921.
– Wien. Arch. f. klin. Med. Bd. 1, S. 297.
Bauer, J. und B. Aschner: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 24.
Begun, Hermann und Münzer: Biochem. Zeitschr. Bd. 71.
Bernard, Cl.: Zitiert nach Ellinger: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 90.
– Zitiert nach Höber. S. 635.
Bieger: Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 22. S. 212.
Billigheimer: Klin. Wochenschr. Nr. 6. 1922.
Bornstein und Vogel: Biochem. Zeitschr. Bd. 118 und 122.
Braun: Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 20, S. 558.
Brugsch, Dresel und Lewy: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 21.
Camus und Roussy: Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 14, S. 52.
Carrel und Guthrie: Zitiert nach Lobenhoffer.
Cow: Zitiert nach Biedl: Kongreß 1920.
Cushing: Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 7, S. 184; Bd. 19, S. 370.
Cushny: Zitiert nach Ellinger: Klin. Wochenschr. 1922.
Donath: Zitiert bei Oehme: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 9.
Dresel und Katz: Klin. Wochenschr. Nr. 32. 1922.
Eckhard: Zitiert nach Ellinger: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 90.
Elias und Samartino: Zitiert nach Gottschalk und Pohle.
Ellinger: Klin. Wochenschr. Nr. 6. 1922. Kongr. f. inn. Med. 1922.
Eppinger: Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin: Julius Springer 1917.
Fischer und Sykes: Zitiert nach Schade: S. 301.
Freund, Helmuth: Klin. Wochenschr. Nr. 36. 1922.
Frey: Zitiert nach Ellinger: Klin. Wochenschr. 1922.
Ginsberg: Zitiert nach Oehme: Kongreß 1920.
Gottschalk und Pohle: Klin. Wochenschr. Nr. 26. 1922.
Gradinescu: Zitiert bei Oehme: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 9.
Haggard und Henderson: Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 15, S. 341.
Haldane und Douglas: Zitiert nach Straub und Meier: Dtsch. med. Wochenschr. S. 61. 1922.
Hamburger: Osmotischer Druck und Ionenlehre. Wiesbaden 1901.
Hashimoto: Zitiert nach Oehme: Kongreß f. inn. Med. 1920.
Hasselbalch: Biochem. Zeitschr. Bd. 74 u. 78.
Heidenhain: Zitiert nach Ellinger: Klin. Wochenschr. 1922.
Henderson: Journ. of biol. chem. Bd. 43.
Heß: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 79.
Hildebrandt: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 90.
Höber: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. Berlin: Engelmann 1914.
Hofmeister: Zitiert nach Schade: S. 46, 301 u. 302.
Houssay: Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 22, S. 79.
Houssay und Mitarbeit.: Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 15, S. 364.
Hülse: Zentralbl. f. inn. Med. Nr. 35. 1920.
Jost: Zeitschr. f. Biol. Bd. 64.
Jungmann: Münch. med. Wochenschr. 1913. Kongr. f. inn. Med. 1920.
– Klin. Wochenschr. Nr. 31. 1922.

Jungmann und E. Meyer: Kongr. f. inn. Med. 1913. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 73.
Kahler: Zeitschrift für Heilk. Prag 1886.
Katz: Zitiert nach Höber.
Konschegg und Schuster: Zitiert nach Oehme: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 127.
Korányi: Physikalische Chemie und Medizin. Leipzig: Thieme 1908.
Krehl: Pathologische Physiologie. 10. Aufl.
Leschke: Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 87. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Kongr. f. inn. Med. 1921.
Lichtwitz: Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 65.
Lobenhoffer: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 26.
Loeb, A.: Zitiert nach Veil: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 139.
Magnus: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44.
Magnus-Lewy: Physiologie des Stoffwechsels in v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2. Aufl.
Magnus und Schäfer: Zitiert nach Oehme: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 127.
Meier, Klot.: Klin. Wochenschr. S. 1748. 1922.
Merkel-Henle: Lehrbuch der Anatomie. Braunschweig 1901.
Meyer, E.: Kongr. f. inn. Med. S. 169. 1921.
Meyer, E. und Meyer-Bisch: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137.
Meyer, L. F.: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1919.
Meyer-Bisch: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 134.
Meyer-Gottlieb: Lehrbuch der experimentellen Pharmakologie. 5. Aufl. Berlin 1921.
Müller, Friedrich: Veröff. a. d. Geb. d. Mil.-San.-Wesens H. 65.
Müller, L. R.: Das vegetative Nervensystem. S. 291. Berlin: Julius Springer 1920.
— Münch. med. Wochenschr. Nr. 34. 1922.
Nishi: Zitiert nach Höber. S. 659.
Nonnenbruch: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 91, H. 3/5 u. 6. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 89. Kongreß f. inn. Med. 1922. Münch. med. Wochenschr. 1921. Dtsch. med. Wochenschr. 1922.
Oehme: Kongr. f. inn. Med. 1920. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 89. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 127. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 9.
Overton: Zitiert nach Höber.
Pfaundler: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 41.
Pohle: Kongr. f. inn. Med. 1922.
Reiß: Klin. Wochenschr. Nr. 22. 1922.
Rolly, Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 47/48.
Römer: Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 9, S. 539.
Schade: Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. Dresden: Steinkopf 1921.
Schittenhelm und Schlecht: Die Ödemkrankheit. Berlin: Julius Springer 1918.
Schlayer und Pollak: Zitiert nach Biedl: Innere Sekretion.
v. Schröder: Zitiert nach Nonnenbruch: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 91.
Sollmann: Zitiert nach Höber. S. 660.
Spiro und Schneider: Zitiert nach Nonnenbruch: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 91.
Straub: Kongr. f. inn. Med. 1921.
Straub und Meier: Biochem. Zeitschr. Bd. 98, 124. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 129, 138.
— — Dtsch. med. Wochenschr. S. 61. 1922.
Strauß: Klin. Wochenschr. Nr. 26. 1922.
Veil: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 119 u. 139. Biochem. Zeitschr. Bd. 91 u. 95. Kongr. f. inn. Med. 1920 u. 1921.
Veil und Spiro: Münch. med. Wochenschr. 1918.
v. d. Velden: Berl. klin. Wochenschr. 1913.
Volhard: Erkrankungen der Nieren in Mohr-Stähelins Handbuch der inneren Medizin. Berlin: Julius Springer 1918.
Zondek: Dtsch. med. Wochenschr. 1921.
— Petow und Siebert: Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 44.
Zuntz: Zitiert nach Schade. S. 160.

Vorbemerkungen.

Die einzelligen Lebewesen und viele niedere Metazoen haben die Fähigkeit, unter sehr wechselnden Außenbedingungen zu leben. Im Gegensatz dazu zeigen die höheren Metazoen eine mehr oder weniger große Empfindlichkeit ihrer Körperzellen gegen physikalische und chemische Veränderungen der Umgebung. Die weitgehende Differenzierung der Zellen und der Gewinn neuer Funktionen, beides unerläßliche Bedingungen für den phylogenetischen Fortschritt, waren nur dadurch möglich, daß die meisten der Körperzellen den wechselnden Einflüssen der Außenwelt entzogen wurden und im Innern des Metazoenkörpers stabilere Lebensbedingungen fanden. So läßt sich bei den höheren Metazoen parallel zur Feinheit ihres inneren Aufbaues eine zunehmende Konstanz der Gewebssäfte und insbesondere des Blutes hinsichtlich der Temperatur, des osmotischen Druckes, des Säure-Basengleichgewichts, der Konzentration der Kationen und Anionen, bestimmter Nahrungsstoffe und Stoffwechselprodukte feststellen. Da nun die einzelnen Organe bei ihrem Stoffwechsel stets Veränderungen dieser Gleichgewichtszustände in sich und den sie durchströmenden Körpersäften erzeugen, müssen Regulationsvorrichtungen vorhanden sein, welche trotz der variierenden Einflüsse die gleichmäßige Zusammensetzung der Organe und besonders des Blutes aufrecht erhalten. Nur so wird ein geordnetes Ineinandergreifen der Organe trotz Beibehaltung ihrer selbständigen Funktionen, d. h. die „Einheit des Organismus" ermöglicht, auf die in letzter Zeit Friedrich Kraus besonders eindringlich hingewiesen hat.

Es ist nicht möglich, diese regulatorischen Vorgänge darzustellen, ohne zu dem Problem der Zweckmäßigkeit des organischen Geschehens Stellung zu nehmen. Dieses Problem ist neuerdings wieder viel erörtert worden, es sei nur auf die Darlegungen von Aschoff, Bier und Plate verwiesen. Zweckmäßigkeit eines Vorgangs in biologischem Sinne ist gleichbedeutend mit arterhaltender Wirkung, aber nicht Absicht. Bei dieser Auffassung ist Zweckmäßigkeit ein objektiver Begriff. Daß die lebende Substanz zu Reaktionen befähigt ist, welche die Beseitigung von Störungen zur Folge haben, kann nicht bestritten werden. Diese biologische Zweckmäßigkeit ist eine innere, d. h. an die reagierende Zelle selbst gebundene Eigenschaft (Virchow und Neumann, zitiert bei Aschoff). Das labile Protoplasma der Zellen ist selbst im Innern des Körpers den mannigfaltigsten Störungen ausgesetzt, seien es Einflüsse von außen oder eigene Stoffwechselvorgänge, die als Reize wirken; würden dabei die arterhaltenden Reaktionen von den artschädigenden übertroffen werden, so müßte jedes organische Leben längst ausgestorben sein. Die „innere" Zweckmäßigkeit ist also ein einfaches logisches Postulat; sie ist scharf zu trennen von dem subjektiven Begriff der Zweckmäßigkeit im allgemeinen Sprachgebrauch; diese Art Zweckmäßigkeit setzt einen personifizierten Willen voraus, der außerhalb des Objektes, an dem er sich betätigt, seine Entstehung und seinen Sitz hat. Eine derartige, von außen gewollte Zweckmäßigkeit kommt natürlich als Ursache für die Selbstregulationsprozesse im Körper nicht in Betracht.

Mit der Annahme einer biologischen Zweckmäßigkeit ist nichts über die energetische Ursache der Selbstregulationen gesagt, denn das Zweckmäßige

kann logischerweise nicht die Ursache, sondern nur die Folge der Regulationsprozesse sein, da es zeitlich erst nach dem regulatorischen Vorgang in Erscheinung tritt. Es wäre aber doch möglich, daß der Gleichgewichtszustand, der von den Regulationsvorgängen immer wieder hergestellt wird und der das Optimum für die Lebensprozesse darstellt, an sich in gewissem Sinne die energetische Ursache dafür ist, daß er immer wieder angestrebt wird; ähnlich wie ein aus der Gleichgewichtslage gebrachtes Pendel diese Lage wieder anstrebt oder wie der elektrische Strom stets den Weg einschlägt, der den geringsten Widerstand, also das Optimum für die Elektronenverschiebung bietet. Das sind aber nur Vergleiche; im Grunde ist uns die Ursache für den zweckmäßigen Ablauf der Regulationen, d. h. die treibende und richtunggebende Kraft ihrer Natur nach völlig unbekannt. Wir müssen eben die Reaktionsfähigkeit der lebenden Substanz auf äußere und innere Reize mit ihrer meist arterhaltenden Wirkung als eine gegebene Tatsache und eine Grundeigenschaft des Protoplasmas hinnehmen.

Mit der soeben dargelegten Auffassung der organischen Zweckmäßigkeit ist es unvereinbar, einen Vorgang durch Zweckmäßigkeit allein erklären und ursächlich verstehen zu wollen; vielmehr muß man bei der Erforschung der Regulationsprozesse versuchen, sie auf physikalische und chemische Gesetze zurückzuführen. Wahrscheinlich beruht auch der noch ungeklärte Teil der Lebensvorgänge auf derartigen Gesetzen, wobei bisher unbekannte Energieformen mitspielen können. Aber zur Zeit befriedigt die rein mechanistische Erklärung des organischen Geschehens (besonders von Ricker vertreten) nicht völlig; auch die Selektionstheorie erklärt nur das Überwiegen der zweckmäßigen Reaktionen über die unzweckmäßigen, sie führt aber hinsichtlich des Wesens und der Entstehung der organischen Zweckmäßigkeit nicht weiter als die rein mechanistische Auffassung. Infolgedessen ist bei der Beschreibung der Regulationsprozesse die „organismische" Betrachtungsweise, d. h. die Beziehung der Regulationsprozesse auf die Erhaltung des Organismus (Rhumbler) gegenwärtig noch als Hilfsmittel anzuerkennen.

An der Regulation der anfangs erwähnten Gleichgewichtszustände sind viele Gewebe und Organe beteiligt; eine führende Stellung nimmt aber das **vegetative Nervensystem** ein. Hinsichtlich der Anatomie und Nomenklatur verweise ich auf L. R. Müller. Für die in folgendem zu besprechenden Regulationsvorgänge kommen fast ausschließlich die Zentren im Zwischenhirn und Medulla oblongata, deren periphere Bahnen und die Erfolgsorgane in Betracht. Die physiologische Bedeutung der vegetativen Zentren ist erst im letzten Jahrzehnt näher erforscht worden, und so mag es jetzt berechtigt sein, die Wärmeregulation und den Stoffwechsel vom Standpunkt ihrer Abhängigkeit vom vegetativen Nervensystem zusammenfassend darzustellen.

Die Regulation des Wärmehaushalts durch das vegetative Nervensystem.

Die meisten Lebewesen sind poikilotherm; ihre Körpertemperatur ist abhängig von der Temperatur der Umgebung. Nur die Vögel und Säugetiere sind homoiotherm, d. h. sie besitzen eine konstante Körpertemperatur, die

nur geringen Schwankungen unterworfen ist. Die Isothermie des Blutes wird bei ihnen gegenüber den variierenden Einflüssen der Außenwelt und der im Körperinnern ablaufenden Prozesse aufrecht erhalten. Am geringsten sind die Schwankungen beim Menschen; die physiologischen Tagesschwankungen sind bei ihm geringer als 1°.

Die Grundlagen der Lehre vom Wärmehaushalt hat Rubner geschaffen. Die Reguliervorrichtungen sind physikalischer und chemischer Art. Die **physikalische** Wärmeregulation besteht in der Beeinflussung der Wärmeabgabe. So wird die Wärmeabgabe erhöht durch Schweißbildung und -verdunstung, durch vermehrte Durchblutung der Haut (Strahlung und Leitung), vermehrte Lungenventilation. Künstlich durch Verstärkung des Luftzuges an der Körperoberfläche. Vermindert wird die Wärmeabgabe durch verminderte Blutfüllung der Haut, Zunahme der Hautbedeckung (beim Menschen durch Kleidung, bei Tieren durch dichtere Behaarung bzw. Befiederung während der kalten Jahreszeit), Zusammenkauern auf eine möglichst geringe Oberfläche (eventuell Aneinanderschmiegen mehrerer Individuen aneinander), Sträuben der Haare und des Gefieders.

Die **chemische** Wärmeregulation besteht in der Beeinflussung der Wärmebildung, d. h. der Oxydationen im Organismus. Die Verbrennungen werden gesteigert durch Nahrungszufuhr, durch Körperbewegung sowie durch Einflüsse, die vom Wärmezentrum zu den großen Stoffwechseldrüsen besonders der Leber gehen. Herabgesetzt wird die Wärmebildung im Hunger, im Schlaf, bei körperlicher Ruhe und auch durch Einflüsse, die vom Wärmezentrum dem übrigen Körper zugeleitet werden.

Die Wärmeregulation ist ständig in Funktion, da der Organismus ständig Wärme abgibt und ständig Wärme bildet. Beide Prozesse müssen sich das Gleichgewicht halten, falls die Körpertemperatur die gleiche bleiben soll. Überwiegt die Wärmebildung oder Wärmeabgabe, so tritt die Wärmeregulation antagonistisch in Wirkung. Wird beispielsweise durch Nahrungsaufnahme oder Muskelbewegung die Wärmebildung gesteigert, dann bewirkt die Wärmeregulation sofort eine entsprechende Steigerung der Wärmeabgabe: die Hautgefäße erweitern sich, Schweißbildung tritt ein, durch vermehrte Lungenventilation wird mehr Wasser verdampft.

Wird dagegen durch kalte Außentemperatur dem Körper Wärme entzogen, so sucht die Wärmeregulation zunächst durch Kontraktion der Hautgefäße diesen Wärmeverlust zu verhindern; gelingt es nicht, den Wärmeverlust durch physikalische Regulation genügend herabzusetzen, dann tritt vermehrte Wärmebildung ein, da sonst die Körpertemperatur fallen müßte. Daher bei kalter Luft das Bedürfnis, sich Bewegung zu machen, ferner das unwillkürliche Frostzittern, d. h. Muskelkontraktionen, die wohl vom Wärmezentrum auf dem Weg über die Vorderhornzellen ausgelöst werden. Beim Menschen spielt sich nach Rubner die Wärmeregulation innerhalb der Temperaturen, in denen sich der Mensch behaglich fühlt („thermische Behaglichkeit"), physikalisch ab. Die Leistungsfähigkeit der Wärmeregulation ist eine außerordentliche: die homoiothermen Tiere in den Polargegenden halten ihre Körpertemperatur bei einer Außentemperatur von 30—40° unter Null, also gegen ein Gefälle von 60—70° konstant, und ebenso wird die Körpertemperatur gegen sehr hohe Außentemperaturen besonders in trockener Luft konstant gehalten. Doch kann die Wärmeregulation

durch besonders starke und kombinierte Einwirkungen gewaltsam durchbrochen werden. So gelingt es, im heißen Bad, also durch gleichzeitige Zufuhr von Wärme und Verhinderung der Wärmeabgabe, die Körpertemperatur zu erhöhen. Auch das Marschieren in dichten Kolonnen und mit dicker Kleidung bewirkt durch Steigerung der Wärmebildung (Muskeltätigkeit) und Verhinderung der Wärmeabgabe eine Steigerung der Körpertemperatur bis 43°, unter Umständen Hitzschlag. Umgekehrt kann durch kühle Außentemperatur, wenn gleichzeitig die Wärmebildung, insbesondere die Muskeltätigkeit unterdrückt bzw. spontan unterlassen wird, die Körpertemperatur zum Sinken gebracht werden (bis zu 22° beobachtet). Außerdem finden sich Abweichungen von der normalen Körpertemperatur bei pathologischen Prozessen.

Neurologische Lokalisation.

Aus den genannten physikalischen und chemischen Komponenten der Wärmeregulation geht hervor, daß das Konstantbleiben der normalen Körpertemperatur nur möglich ist, wenn die Organe des Wärmehaushaltes geordnet ineinandergreifen. Ohne ein regulierendes Zentrum ist ein solch kompliziertes Wechselspiel nicht denkbar; aus der Schnelligkeit der Regulation ist von vornherein ein nervöses Zentralorgan zu vermuten. Um dieses Zentrum zu finden, wurden zuerst Reizversuche am Zentralnervensystem, später Ausschaltungsversuche ausgeführt. Eine Reizung des Wärmezentrums zeigt sich in dem Auftreten von Temperatursteigerung. Die Ausschaltung der Wärmeregulation dagegen tritt dadurch zutage, daß das Tier seine Körperwärme nicht mehr bei verschiedenen Außentemperaturen konstant halten kann, daß seine Fieberfähigkeit auf sonst fieberverursachende Reize, z. B. Infektionen, aufgehört hat; dagegen zeigt es bei wärmebildenden Prozessen, z. B. der Verdauung, Temperatursteigerung, was bekanntlich beim normalen Organismus nicht der Fall ist.

Reizversuche. Die grundlegende Beobachtung stammt von Aronsohn und Sachs (1885), welche fanden, daß ein Stich in den mittleren Teil des in den Seitenventrikel hineinragenden freien Randes der Corpora striata, also in den Nucleus caudatus, Fieber erzeugt. Dies wurde von allen Nachprüfern bestätigt; Aronsohn und Sachs konnten auch zeigen, daß das Gehirnstichfieber die Wirkung einer aktiven, mechanischen Reizung ist und nicht das passive Resultat des Gewebszerfalls. Läßt man das Stichinstrument 1—2 Tage im Gehirn, bis die Wärmestichhyperthermie vorüber und die Körpertemperatur wieder normal ist, und benützt dann das Instrument als galvanische Elektrode, so läßt sich durch elektrische Reizung wieder Fieber erzeugen. Ebenso fanden Lehmann und Baginsky, daß nur Verletzung, nicht aber die völlige Beseitigung bestimmter Gehirnteile, wie sie sehr gut durch Absaugen erzielt werden konnte, die typische Temperatursteigerung veranlaßt. Kurven über den Verlauf des Stichfiebers finden sich bei Barbour: die Temperatur erreicht nach 5—8 Stunden ihr Maximum, bleibt ungefähr 10—12 Stunden gleich hoch und klingt dann allmählich im Laufe von 1—2 Tagen wieder ab. Außerdem zeigte sich noch eine Reihe von anderen Stellen der Großhirnganglien als thermogenetisch wirksam. Ausführliche Literaturangaben finden sich bei Ito, Jacoby und Römer. Am wichtigsten ist, daß Ott 1887 durch eine Reizung an der

Basis des Zwischenhirns besonders des Tuber cinereum eine stärkere Beeinflussung der Körpertemperatur erzielen konnte als an anderen Gehirnstellen. Die Reizversuche führten also zur Annahme einer Vielheit von thermogenetischen Zentren.

Eine genaue Lokalisation war erst durch „**Ausschaltungsversuche**" möglich. Mit der Frage, wie die Entfernung gewisser Großhirnteile auf die Temperatur wirkt, hatten sich seit den Versuchen von Goltz 1892 schon mehrere Autoren befaßt, ohne zu einem entscheidenden Resultat zu kommen; denn die Tiere überlebten die Operation nur kurz, und es war infolgedessen nicht zu entscheiden, ob eine Änderung der Temperatur als allgemeine Operationsfolge (Schock) oder als bleibende Ausfallserscheinung zu deuten war. Erst Isenschmid und Krehl kamen zu einwandfreien Ergebnissen. Sie stellten beim Kaninchen folgendes fest:

1. Die Exstirpation des Großhirns und der Streifenhügel (gemeint ist wohl Nucl. caudatus und Putamen?) läßt die Wärmeregulation intakt. Es treten zuerst Temperatursteigerungen (Wärmestichwirkungen) auf, dann aber stellt sich normale Wärmeregulation ein.

2. Die Ausschaltung von Vorderhirn und Zwischenhirn (Thalami 1,5 mm vor den Vierhügeln durchschnitten) hebt die Wärmeregulation auf. Das Tier sitzt nach der Operation aufrecht; seine Körpertemperatur bleibt nur bei 27° Außentemperatur normal und folgt den Änderungen der Außentemperatur ziemlich parallel. Fütterung bewirkt trotz gleichgehaltener Außentemperatur, d. h. bei 27° einen Anstieg der Körpertemperatur um mehrere Grade (in einem Falle von 37,5 auf 41,2!).

Im einzelnen ergab sich noch, daß die Durchtrennung des Zwischenhirns in seinen vordersten Partien (in der Höhe des hinteren Endes des Chiasma opticum) die Wärmeregulation nicht aufhebt, ebenso die Durchtrennung der dorsalen und lateralen Teeile der Thalami und ferner, daß eine Zwischenhirnhälfte zur Aufrechterhaltung der Wärmeregulation genügt.

Auf jeden Fall darf das Tuber cinereum nicht von den zentrifugalen Bahnen abgetrennt sein; ein Schnitt zwischen ihm und Corp. mamill. hebt die Wärmeregulation völlig auf. Daraus folgt: die wichtigsten Gehirnteile liegen in den hinteren zwei Dritteln des Zwischenhirns, und zwar basal und medial, d. h. in dem zentralen Höhlengrau des Zwischenhirns.

Isenschmid und Schnitzler stellten weiterhin durch histologische Untersuchung der Gehirne von 75 Kaninchen, an denen verschiedene Eingriffe zur Aufhebung der Wärmeregulation ausgeführt waren, die kleinste Verletzung fest, mit der man am Gehirn die Wärmeregulation ausschalten kann. Das Zwischenhirn, soweit es frontal vom hinteren Ende des Chiasma liegt, sowie die lateralen und dorsalen Teile des Zwischenhirns sind für die Wärmeregulation entbehrlich. Einseitige Durchtrennung des Tuber cinereum hebt die Wärmeregulation nicht auf. An der Grenze von Zwischenhirn und Mittelhirn, also hinter dem Tuber cinereum, befindet sich die Stelle, wo die kleinste Verletzung zur Ausschaltung der Wärmeregulation genügt, mindestens das median gelegene Viertel, sicherer die medianen $^2/_7$ des Hypothalamus müssen durchtrennt sein. Das Tuber cinereum erscheint demnach als der für die Wärmeregulation wichtigste Gehirnteil; es erhält wahrscheinlich noch Reize von übergeordneten

Zentren, d. h. vom Corpus striatum und Globus pallidus. Der Wärmestich in das Corp. striat. kann sowohl durch mechanisch fortgeleitete Schockwirkung als auch auf dem Wege von Nervenbahnen den Hypothalamus, das eigentliche Wärmezentrum, beeinflussen; aber unbedingt erforderlich für die Wärmeregulation ist das Corp. striatum nicht. Irgendwelche der bisher bekannten Kerne des Hypothalamus als Wärmezentrum anzusprechen, ist noch nicht möglich. Die zentrifugale Leitung verläuft nach Isenschmid und Schnitzler im kaudalen Teil des Zwischenhirns ziemlich weit zerstreut über den basalen und medialen Teil des Querschnittes. Ein Teil dieser Fasern genügt, wenn andere durchtrennt sind, zur Erhaltung der Wärmeregulation. Das Ventrikelependym ist entgegen der Annahme Jacobis ohne Bedeutung für die Wärmeregulation, ebenso die bisher bekannten Faserzüge des Zwischenhirns. Im Mittelhirn verlaufen die Bahnen ebenfalls in den medial und basal gelegenen Teilen, doch ist die nächste Umgebung des Aquäduktus entbehrlich.

Citron und Leschke konnten die Befunde Isenschmids und Krehls bestätigen, gaben jedoch eine einfachere Operationsmethode zur Ausschaltung der Wärmeregulation an, den sog. „Zwischenhirnstich". Der Zwischenhirnstich dürfte, wie Isenschmid und Schnitzler ausführen, nicht so sicher die Wärmeregulation aufheben wie die Methode Isenschmids; denn die Tiere Leschkes zeigten nicht eine gleich rasche Aufhebung der Wärmeregulation wie die Isenschmids, doch ist zuzugeben, daß auch durch diesen Eingriff die Wärmeregulation völlig aufgehoben werden kann.

Über den weiteren Verlauf der wärmeregulierenden **Bahnen zur Peripherie** geben die extrazerebralen Ausschaltungsversuche Aufschluß.

Tscheschichin hatte schon 1866 beobachtet, daß Kaninchen nach tieferer Rückenmarksdurchtrennung Temperatursenkung zeigen, die jedoch durch Einhüllen in wollene Decken verlangsamt oder für einige Zeit ganz verhindert werden kann.

Naunyn und Quinke hatten bereits 1869 beobachtet, daß nach hohen Rückenmarksdurchschneidungen, wenn die Tiere in einen Wärmekasten von 28—30° gebracht werden, zuerst eine leichte Temperaturerniedrigung und dann Temperaturerhöhung auftritt. Die richtige Deutung dieser Befunde läßt sich erst auf Grund der folgenden Arbeiten geben; sie lautet dahin, daß zuerst infolge Abtrennung der spinalen Vasomotorenzentren ein Wärmeverlust, später aber infolge Erholung der Vasomotoren eine Wärmestauung eintritt.

Graf Schönborn fand, daß bei Tieren mit durchtrenntem Brustmark die Wärmeregulation schwer geschädigt ist (hiebei sind die spinalen Vasomotorenzentren vom Zentralorgan getrennt); die Tiere kühlen sich ab, wenn ihre Wärmeabgabe nicht durch Einhüllen oder durch Erhöhung der Außentemperatur eingeschränkt wird. Es gelingt aber bei diesen Tieren, experimentell Fieber zu erzeugen (durch intravenöse Injektion von Hämoglobinlösung).

Was die Wirkung der Halsmarkdurchschneidung betrifft, glaubt Graf Schönborn die Angaben Naunyns und Quinkes bestätigen zu können; bei 3 Tieren, die aber innerhalb der ersten 20 Stunden post op. schon starben, trat Fieber auf. Dagegen hatte ein weiteres Tier, welches die Operation 48 Stunden überlebte, unternormale Temperatur und reagierte auf Hämoglobininjektion nicht deutlich mit Fieber (Steigerung nur 0,4°).

Die Wirkung der Halsmarkdurchschneidung war hienach nicht eindeutig entschieden und wurde erst durch Freund und Strasmann sichergestellt. Diese stellten zunächst fest, daß das normale Kaninchen erst bei einer Außentemperatur von unter 6° eine Senkung seiner Körpertemperatur (als Unterkühlung eine Körpertemperatur unter 38° gerechnet) und erst bei einer Außentemperatur von mehr als 31°—33° eine Steigerung seiner Körpertemperatur (als Überhitzung wird eine Körpertemperatur über 40° gerechnet) zeigt. Die Regulationsbreite hat also einen Spielraum von 25°. Durchschneidung des Dorsalmarks führte zur Unterkühlung bereits bei 18°, Überhitzung trat wie bei den Normaltieren erst bei 31—33° ein. Die Regulationsbreite war also auf 14° herabgesetzt. Die Fieberfähigkeit (Injektion von Kochsalzlösung) blieb erhalten.

Die Durchschneidung des Halsmarks vom 8. Zervikalsegment ab bewirkt, daß die Körpertemperatur sich parallel zur Außentemperatur verändert; die Normaltemperatur wird nur bei sehr eng begrenzter Außentemperatur, nämlich bei 28—29°, konstant gehalten. Die Tiere sind also nicht völlig poikilotherm; sie unterkühlen sich aber schon bei etwa 27° und überhitzen sich schon bei etwa 30° Außentemperatur. Die Fieberfähigkeit durch Injektion von destilliertem Wasser oder Kochsalzlösung ist aufgehoben, dagegen steigt die Körpertemperatur durch Nahrungszufuhr um 1,5°. Es zeigt sich also ein wesentlicher Unterschied zwischen der Durchtrennung des Dorsalmarks und des Halsmarks. Dabei ist es aber gleichgültig, wo das Dorsalmark (zwischen 1. und 9. Segment) durchschnitten wird; erst die Durchschneidung oberhalb des 1. Dorsalsegments bewirkt die völlige Aufhebung der Wärmeregulation. Von dieser Regel gibt es nur wenige Ausnahmen, welche durch Abweichungen der Nervenbahnen vom normalen anatomischen Verlauf bedingt sind (Freund und Grafe).

Werden außer der Dorsalmarkdurchschneidung auch noch die Ganglia stellata exstirpiert oder die vorderen und hinteren Wurzeln der untersten Zervikalsegmente durchschnitten, so ist die Wärmeregulation ebenso aufgehoben wie nach Halsmarkdurchschneidung; aber die alleinige Durchtrennung der Zervikalwurzeln oder Entfernung der Ganglia stellata schädigt die Wärmeregulation nicht.

Die Verfasser folgern hieraus, daß die Dorsalmarkdurchschneidung nur die physikalische Wärmeregulation (natürlich mit Ausnahme der Atmung), die Halsmarkdurchschneidung die physikalische und chemische Wärmeregulation aufhebt. Da nun die Kombination der Dorsalmarkdurchschneidung mit der Entfernung der Ganglia stellata oder der untersten Zervikalwurzeln völlige Aufhebung der Wärmeregulation bedingt, müssen in diesen Wurzeln wichtige Bahnen für die Regulation der Wärmebildung (also der chemischen Wärmeregulation) verlaufen.

Die Durchschneidung der Splanchnici allein stört die Wärmeregulation nicht (Elias, Freund); dies geht auch daraus hervor, daß die Brustmarkdurchschneidung oberhalb D_6, wobei ja auch die Splanchnici vom Zentrum abgetrennt sind, die chemische Wärmeregulation nicht aufhebt.

Der Grenzstrang ist, wie Freund bemerkt, beim Kaninchen wegen seiner Feinheit und seiner Lage für operative Eingriffe im Abdomen nicht zugänglich. Freund bemerkt jedoch mit Recht: „Bei der Halsmarkdurchschneidung ist der Grenzstrang vom Zentrum abgetrennt, ebenso zum größten Teil bei der

Kombination von Brustmarkdurchschneidung mit Exstirpation der Ganglia stellata oder mit Durchschneidung der Wurzeln C_8 und D_1. Da solche Tiere keine Wärmeregulation mehr zeigen, kommt demnach dem Grenzstrang eine wichtige Rolle dabei zu.“

Was die Bedeutung der Vagi betrifft, so hat Tscheschkow gefunden, daß nach Durchschneidung der Vagi am Halse eine Störung der Wärmeregulation in Form leichterer Überhitzbarkeit der Tiere eintritt. Die gleichzeitige Verlangsamung der Atmung (5—8 Atemzüge pro Minute) macht es wahrscheinlich, daß hiedurch eine Verringerung der Wärmeabgabe und damit die leichtere Überhitzbarkeit zustande kommt. Es muß also der Vagus unter dem Zwerchfell durchschnitten werden. Dabei fand Freund keine Störung der Wärmeregulation. Die Tiere unterkühlten sich nur in den ersten Tagen post op. etwas leichter, was Freund auf das Rasieren der Bauchhaut zurückführt.

Bei gleichzeitiger Durchschneidung der Vagi und Splanchnici ist nach Schultze der Wärmestich weniger wirksam als beim normalen Tier; außerdem unterkühlen sich die Tiere leichter und brauchen ungefähr eine Woche, bis sie wieder normal regulieren können. Es müssen also allmählich andere Bahnen vikariierend eintreten. Freund fand ebenfalls, dass die kombinierte Durchschneidung der Vagi und Splanchnici leichter zu Unterkühlung der Tiere führt und daß die Erholungszeit länger dauert als bei Vagusdurchschneidung allein; aber nach vollkommener Erholung besteht keine merkliche Störung der Wärmeregulation mehr. Auch die Fieberfähigkeit (durch Kochsalz) bleibt erhalten, ist aber geringer als normal.

Viel deutlicher tritt die Bedeutung der Vagi bei gleichzeitiger Dorsalmarkdurchschneidung hervor. Freund fand, daß hiebei die Wärmeregulation vollkommen aufgehoben ist, also die gleiche Störung wie bei Halsmarkdurchschneidung besteht. Nur tritt die Einstellung auf andere Körpertemperatur (bei einem Wechsel der Außentemperatur) nicht so schnell ein als bei den Halsmarktieren; die Körpertemperatur wird also etwas zäher festgehalten und ein Rest von Regulationsvermögen besteht noch.

Außerdem geben diese Versuche noch Aufschluß über die wärmeregulatorische Funktion der Splanchnici und des Dorsalmarkes. Während nach Vagusdurchschneidung die Durchschneidung der Splanchnici keine wesentliche Störung der Wärmeregulation mit sich bringt, ist die Wärmeregulation und Fieberfähigkeit nach gleichzeitiger Ausschaltung des Dorsalmarks aufgehoben. Nach der Vagus- und Splanchnikusdurchtrennung muß es also noch vegetative Bahnen geben, welche durch das Dorsalmark und den Bauchsympathikus die wärmebildenden Abdominalorgane erreichen. Außerdem zeigen die Versuche Freunds, daß hinsichtlich der Wärmeregulation kein Antagonismus zwischen peripherem Vagus und Sympathikus besteht, sondern vielmehr synergische Wirkung; denn nach der Dorsalmarkdurchschneidung hat die Durchtrennung der Vagi die gleiche Wirkung wie die der unteren Zervikalwurzeln bzw. Exstirpation der Ganglia stellata. Freund weist mit Recht darauf hin, daß „bei den nahen Lagebeziehungen des Vagus zum Halssympathikus (Vagosympathikus beim Hunde!) und zum Ganglion stellatum die Möglichkeit eines Faseraustausches sicher gegeben ist. Auch an die von H. H. Meyer betonte „Verflechtung und gegenseitige Durchdringung beider Systeme im Zentralnervensystem und

dadurch etwa bewirkte Vermischung eines anatomisch scheinbar ganz reinen Nerven der einen vegetativen Art mit Fasern der andern muß man denken".

Die Innervation der quergestreiften Muskulatur ist für die Erhaltung der Körpertemperatur und der Fieberfähigkeit nicht von Bedeutung; man kann das Lumbalmark und die Plexus brachiales durchschneiden, wodurch fast die gesamte Muskulatur motorisch gelähmt wird und erzielt damit keine Ausschaltung der Wärmeregulation.

Ob es möglich ist, „durch Unterbrechung des Sympathikus und Vagus allein oder durch einen sonstigen Eingriff die chemische Wärmeregulation allein aufzuheben ohne Störung der physikalischen Wärmeregulation, ist zur Zeit noch nicht nachgewiesen" (Isenschmid).

Es sei hier nochmals hervorgehoben, daß auch nach völliger Ausschaltung der zentralen Wärmeregulation doch ein Rest von Wärmeregulation erhalten bleibt; denn die operierten Kaninchen regulieren bei der Außentemperatur von ca. 28° ihre Körperwärme um 10° höher. Es muß also neben der zentralen Wärmeregulation noch periphere Regulationsmechanismen geben, die ebenfalls im vegetativen Nervensystem zu suchen sind (Zentren im Rückenmark, im Grenzstrang, in den großen Geflechten und Ganglien des Abdomens). Aber die Leistungsfähigkeit dieser peripheren Wärmeregulation ist doch eine sehr beschränkte und genügt nicht zur Erhaltung des Lebens bei normalen Außenbedingungen. An beifolgenden schematischen Abb. 1 und 2 dürften die Verhältnisse leichter zu überblicken sein.

Erläuterung zu den Abbildungen: Sympathikus rot, Parasympathikus blau, die gemischten Zentren und Ganglien rot-blau schraffiert.

Abb. 1: zeigt die physikalische Wärmeregulation. Schnitt VII führt zu Wärmestauung (verlangsamte Atmung).

„ 2: zeigt die chemische Wärmeregulation.

Schnitt I:	Wärmeregulation		erhalten.
„ II:	„		aufgehoben.
„ III:	„		aufgehoben.
„ IV:	„		eingeschränkt (physikalisch zum größten Teil aufgehoben, chemisch erhalten, Tiere fieberfähig).
„ IV u. V:	gleichzeitig:	Wärmeregulation	aufgehoben.
„ V:	allein:	„	erhalten.
„ VI:	allein:	„	erhalten.
„ VII:	allein:	„	erhalten, aber leichter überhitzbar.
„ VIII:	allein:	„	erhalten.
„ VI u. VIII:	gleichzeitig:	„	erhalten, aber die Tiere zuerst leichter unterkühlbar.
„ IV u. VIII:	gleichzeitig:	„	aufgehoben.

Das **Wesentliche** der Wärmeregulation besteht darin, daß das Zentrum für diese **Funktion**, an der doch sehr viele Organe beteiligt sind, einen relativ

kleinen Platz einnimmt. Das Zentralorgan ist eben nur auf die Regulation der Gesamtfunktion, in diesem Falle Erwärmung oder Abkühlung des Körpers, insbesondere des Blutes, eingestellt. Die Beziehungen zu den einzelnen dabei

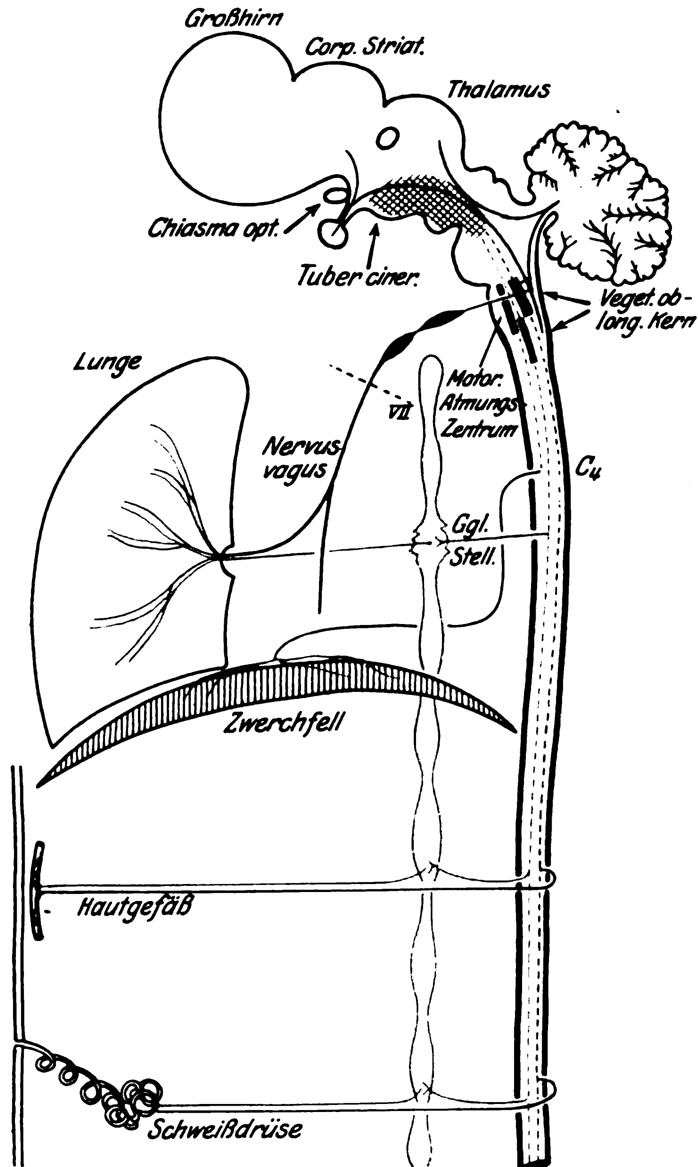


Abb. 1. Physikalische Wärmeregulation.

in Aktion tretenden Organen finden sich erst mit dem Auftreten untergeordneter Zentren auf dem Wege zur Peripherie. Während die Bahnen im Gehirn noch eng aneinander liegen, tritt schon im verlängerten Mark ein Teil der Bahnen mit dem Vagus aus dem Zentralnervensystem heraus (physikalische Wärme-

regulation durch Beeinflussung der Atmung, chemische durch Innervation der großen Abdominaldrüsen). Die nächsten sehr wichtigen Bahnen verlassen das Rückenmark mit den untersten Zervikalwurzeln und ziehen durch den

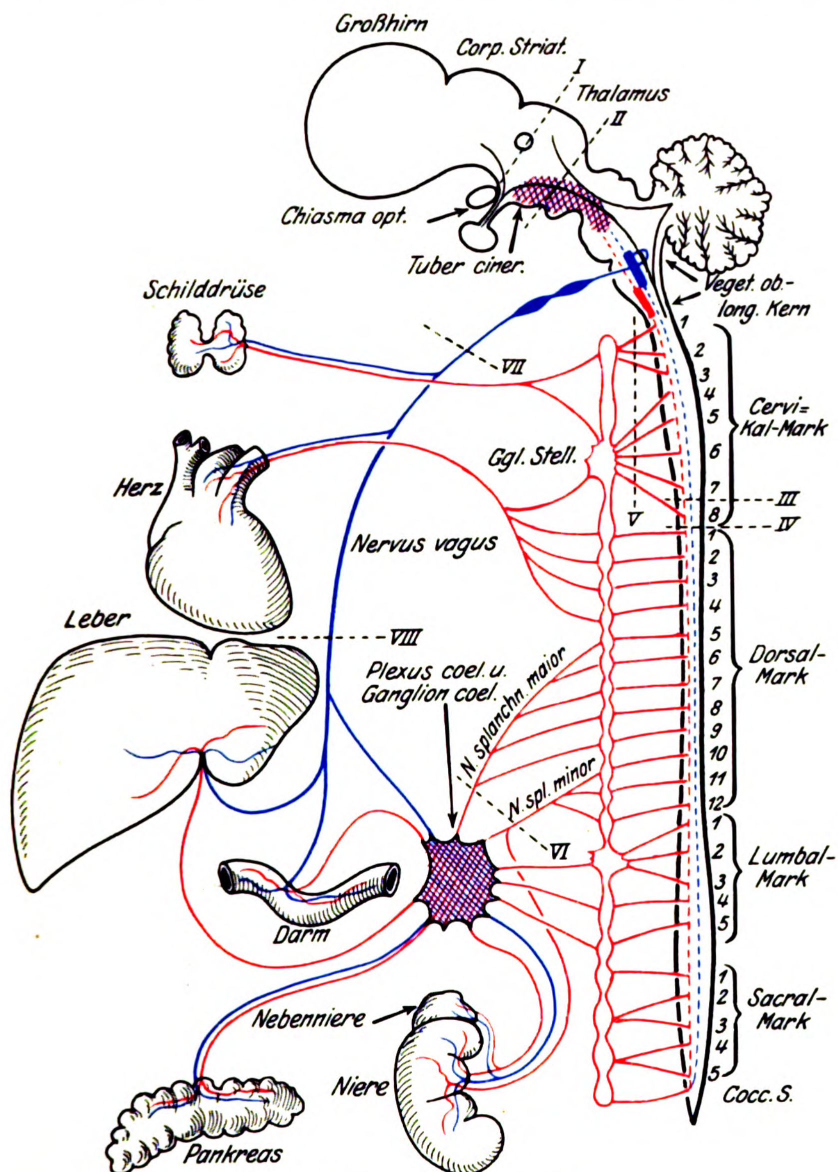


Abb. 2. Chemische Wärmeregulation.

Grenzstrang zu den Abdominalorganen, zum Teil wohl auch zur Schilddrüse; im ganzen Verlauf des Rückenmarks bzw. des Grenzstrangs liegen die Zentren für die Vasomotoren und Schweißdrüsen der einzelnen Körperabschnitte (physikalische Wärmeregulation); durch die Splanchnici und außer ihnen durch den

kleinen Platz einnimmt. Das Zentral ... ere Reize. Je der Gesamtfunktion, in diesem Falle Er ... m Zentrum zu insbesondere des Blutes, eingestellt. D ... r gleichzeitiger ... der Peripherie ... leichter treten ... zahlreicheren ... ärmeregulation ... ralisation.



...eratursteigerung

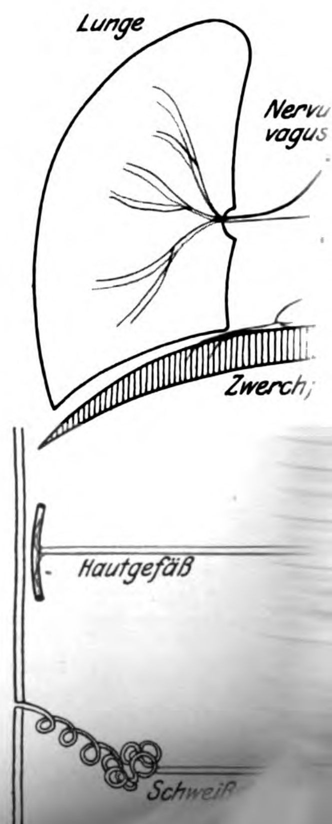
...hn und Sachs).

...mperatur steigt, ...it Wasser unter ...nn Wasser über ...lation ist dabei ...zu beobachten. ...f das Wärme- ...arotisblutes als ...mehrte Atmung

...Haut kommt es ...Analtemperatur

...3. Ventrikel ge- ...urerhöhung ein

...n 3. Ventrikel,



...n und Weich- ...wirkt die erst- ... striatum des ...rale Injektion ...kleinere Dosis ...ktion ist die ...e 2. Injektion ...ch zu wirken; ...ektion.

in A... ...ng am Eisen- Z... ...hohes Fieber; ...re Dosen not-

...angewendet; ...sind, müssen

selbst angreifen. So wirken temperatur-
n temperaturherabsetzend, d. h. kollapser-

n Citron und Leschke, Kongreß 1917 nach-
id, Freund und Grafe bestätigt). Die Wir-
en Bakterien, sondern auf ihre Abbauprodukte
d Weichardt).

pereigenem Eiweiß, Albumosen (Krehl und
tchen (Freund); doch ist hiervon eine be-
ls von bakteriellen Substanzen.

phylatoxin (Citron und Leschke im Anschluß
rs).

nen (Citron und Leschke), intravenös injiziert.

n destilliertem Wasser, Kochsalzlösung (Finkel-
gel), Gelatinelösung (Schönfeld). Das Koch-
d unregelmäßig auf und ist nicht abhängig von
führten Natrium-Ionen. Seine Wirkung beruht
inlich in einer Störung des normalen Kationen-
relativen Verminderung der Kalziumionen.

gem (arteigenem oder artfremdem) Serum mit
leiht dem Serum fiebererzeugende Eigenschaften
r Gleichgewichtszustände (Schittenhelm).

n Sekretion: Adrenalin (Eppinger, Falta und
in, Bauer), Schilddrüsen- und Thymusextrakte,
as, Epiphyse und Mamma unwirksam sind (Adler).
h und chemisch bekannte Stoffe, in erster Linie
(Stern), Kokain (Mosso), Koffein, Diuretin
henyläthylamin, Phenyläthylamin (Adler), Nikotin
nn).

en manche der pyrogenen Substanzen, wenn sie
rleibt werden, z. B. die Bakteriengifte, anaphylak-
s tritt dann Kollaps durch Lähmung des Wärme-
tz hierzu wirken bloß temperatursenkend:
wischen- und Hinterlappen der Hypophyse (Julius

rregend auf die parasympathischen Zentren wirken
te") wie: Pilokarpin, Pikrotoxin, Santonin, Kori-
rin, Digitalin, Kampfer, Anilin, Phenol (Literatur
und Gottlieb). Man nimmt deshalb an, daß diese
hen Wärmezentrum antagonistische parasympathische
sonders stark ist der Temperaturabfall, wenn diese
enden kombiniert werden (Harnack und Schwerd-

llgemein-Narkotika und Anästhetika: Chloralhydrat,
Äther, Chloroform, Urethan, Veronal, Magnesium,
setzen die Erregbarkeit des gesamten Zentralnerven-
it auch die der wärmeregulierenden Zentren.

Bauchsympathikus direkt erhalten die Abdominalorgane weitere Reize. Je mehr man also die nervöse Wärmeregulation auf dem Wege vom Zentrum zu den Erfolgsorganen verfolgt, desto mehr gehen die Bahnen unter gleichzeitiger Spezialisierung für die Erfolgsorgane auseinander. Je näher an der Peripherie das vegetative Wärmeregulationssystem beschädigt wird, desto leichter treten andere Gebiete des Systems kompensierend ein und an desto zahlreicheren Stellen muß das System geschädigt werden, bis die gesamte Wärmeregulation nachweisbar gestört ist. Das Ganze zeigt eine großartige Zentralisation.

Die Arten der wirksamen Reize.

Am Wärmezentrum sind folgende Reize im Sinne einer **Temperatursteigerung** wirksam:

1. „Aktive" mechanische Reize: der „Wärmestich" (Aronsohn und Sachs).

2. Elektrische Reizung (Aronsohn und Sachs).

3. Thermische Reizung: Barbour zeigte, daß die Körpertemperatur steigt, wenn ein in das Corp. striatum eingeführtes Stichröhrchen mit Wasser unter 33° durchströmt wird und daß die Körpertemperatur sinkt, wenn Wasser über 42° durch das Stichröhrchen geleitet wird. Die Wärmeregulation ist dabei deutlich durch periphere Vasodilatation bzw. -Konstriktion zu beobachten. Besonders wichtig ist, daß die Bluttemperatur als Reiz auf das Wärmezentrum wirkt. Kahn wies nach, daß Erwärmung des Karotisblutes als Zeichen der Gegenregulation periphere Gefäßerweiterung und vermehrte Atmung auslöst, also die Wärmeabgabe verstärkt.

Auch durch Einwirkung von Kälte bzw. Wärme auf die Haut kommt es zu Regulationserscheinungen, bevor noch eine Änderung der Analtemperatur nachweisbar ist (Stern, Filehne und Strasser).

4. Druck auf das Infundibulum: wird Quecksilber in den 3. Ventrikel gebracht, tritt länger dauernde (bis zu 36 Stunden) Temperaturerhöhung ein (Jacobj und Römer).

5. Chemische Reize durch Einbringen bestimmter Stoffe in den 3. Ventrikel, nämlich Karbolsäure, Silbernitrat (Jacobj und Römer).

6. Lokalisierte Anaphylaxie im Sinne der von Schittenhelm und Weichardt entdeckten zellulären Anaphylaxie: nach Hashimoto bewirkt die erstmalige Einspritzung von 0,2 ccm Pferdeserum in das Corpus striatum des Kaninchens keine Temperaturveränderung. Die zweite intrazerebrale Injektion der gleichen Dosis macht Temperatursturz, eine wesentlich kleinere Dosis (0,005—0,01 ccm) Temperatursteigerung. Bei intravenöser Injektion ist die 10—30fache Dosis zur Erzielung der gleichen Wirkung nötig. Die 2. Injektion beginnt vom 6.—8. Tage nach der ersten Injektion anaphylaktisch zu wirken; am stärksten ist die Wirkung 14—20 Tage nach der ersten Injektion.

7. β-Tetrahydronaphthylamin bewirken, in der Dosis von 2 mg am Eisenstatschen Punkt (vorderes medianes Ende des Thalamus) injiziert hohes Fieber; bei subkutaner und intravenöser Injektion sind bedeutend höhere Dosen notwendig (Cloetta und Waser).

Die folgenden Reize wurden nicht direkt am Wärmezentrum angewendet; da sie aber nach Ausschaltung des Wärmezentrums unwirksam sind, müssen

sie ebenfalls am Wärmezentrum selbst angreifen. So wirken temperatursteigernd, nur in größten Dosen temperaturherabsetzend, d. h. kollapserzeugend:

8. Infektionserreger (zuerst von Citron und Leschke, Kongreß 1917 nachgewiesen, später von Isenschmid, Freund und Grafe bestätigt). Die Wirkung ist nicht auf die unveränderten Bakterien, sondern auf ihre Abbauprodukte zu beziehen (Schittenhelm und Weichardt).

9. Abbauprodukte von körpereigenem Eiweiß, Albumosen (Krehl und Matthes), Zerfall von Blutplättchen (Freund); doch ist hiervon eine bedeutend größere Menge nötig als von bakteriellen Substanzen.

10. In vitro dargestelltes Anaphylatoxin (Citron und Leschke im Anschluß an die Ergebnisse Friedbergers).

11. Feinste Paraffinsuspensionen (Citron und Leschke), intravenös injiziert.

12. Intravenöse Injektion von destilliertem Wasser, Kochsalzlösung (Finkelstein, Schaps, Schloß, Bingel), Gelatinelösung (Schönfeld). Das Kochsalzfieber tritt nach Schönfeld unregelmäßig auf und ist nicht abhängig von der absoluten Menge der eingeführten Natrium-Ionen. Seine Wirkung beruht nach Starkenstein wahrscheinlich in einer Störung des normalen Kationenverhältnisses, im Sinne einer relativen Verminderung der Kalziumionen.

13. Schütteln von ungiftigem (arteigenem oder artfremdem) Serum mit Kaolin, Kieselgur, Fibrin verleiht dem Serum fiebererzeugende Eigenschaften durch Veränderung kolloidaler Gleichgewichtszustände (Schittenhelm).

14. Produkte der inneren Sekretion: Adrenalin (Eppinger, Falta und Rudinger, Freund, Döblin, Bauer), Schilddrüsen- und Thymusextrakte, während Extrakte aus Pankreas, Epiphyse und Mamma unwirksam sind (Adler).

15. Einige pharmakologisch und chemisch bekannte Stoffe, in erster Linie β-Tetrahydronaphthylamin (Stern), Kokain (Mosso), Koffein, Diuretin (Barbour und Wing), Oxyphenyläthylamin, Phenyläthylamin (Adler), Nikotin (Döblin und Fleischmann).

Temperatursenkend wirken manche der pyrogenen Substanzen, wenn sie in sehr großen Dosen einverleibt werden, z. B. die Bakteriengifte, anaphylaktische Gifte, Adrenalin. Es tritt dann Kollaps durch Lähmung des Wärmezentrums ein. Im Gegensatz hierzu wirken bloß temperatursenkend:

1. Extrakt aus dem Zwischen- und Hinterlappen der Hypophyse (Julius Bauer).

2. Substanzen, welche erregend auf die parasympathischen Zentren wirken (die „bulbären Krampfgifte“) wie: Pilokarpin, Pikrotoxin, Santonin, Koriamyrtin, Akonitin, Veratrin, Digitalin, Kampfer, Anilin, Phenol (Literatur bei Isenschmid, Meyer und Gottlieb). Man nimmt deshalb an, daß diese Stoffe das dem sympathischen Wärmezentrum antagonistische parasympathische Kühlzentrum reizen. Besonders stark ist der Temperaturabfall, wenn diese Stoffe mit einem der folgenden kombiniert werden (Harnack und Schwerdmann).

3. Die typischen Allgemein-Narkotika und Anästhetika: Chloralhydrat, Amylenhydrat, Alkohol, Äther, Chloroform, Urethan, Veronal, Magnesium, Morphium. Diese Stoffe setzen die Erregbarkeit des gesamten Zentralnervensystems herab und damit auch die der wärmeregulierenden Zentren.

4. Die spezifischen Narkotika des Wärmezentrums, also die eigentlichen „Antipyretika“: Antipyrin, Azetanilid, Pyramidon, Salizylderivate u. a.

5. Die Nitrite (Jacobj und Kraus).

6. Das Chinin. Diese Aufzählung der wirksamen Reize soll nur einen Überblick geben und erhebt nicht Anspruch auf Vollständigkeit.

Das Wesen des Fiebers.

Die Vorgänge an dem Temperaturzentrum bei Einwirkung temperatursteigernder Reize.

Nachdem durch Isenschmid und Krehl das Zentralorgan für die Wärmeregulation im Hypothalamus anatomisch lokalisiert war, untersuchten Cloetta und Waser, ob der Temperaturanstieg nach Einverleibung einer fiebererzeugenden Substanz durch Reizung oder Lähmung des Zentrums zustande kommt. Sie wählten als Fiebermittel das β-Tetrahydronaphthylamin (in folgendem als β-T abgekürzt) und nicht den Wärmestich, weil sich aus dem Erfolg einer chemischen bzw. toxischen Reizung wertvollere Schlüsse für das Fieber des Menschen, das ja auch durch toxische Reize zustande kommt, ergeben. Das kalorische Verhalten des Gehirns gegenüber dem übrigen Körper wurde durch Thermoelemente festgestellt, welche in das vordere mediane Ende des Thalamus (am sog. Aisenstatschen Punkt), in das Vorderhirn, in das Rektum und unter die Rückenhaut eingeführt waren. Bei subkutaner Injektion (35 mg) beginnt die Temperatur nach 2—3 Minuten zu steigen, und zwar gleichzeitig an allen gemessenen Stellen; am höchsten war die Temperatur im Darm.

Bei intravenöser Injektion steigt die Temperatur bereits nach 20 Sekunden im 3. Ventrikel, nach 40—60 Sekunden im Vorderhirn, 60 Sekunden später im Darm, etwas später in der Haut. Bei intrazerebraler Injektion (am Aisenstatschen Punkt) rufen schon 2 mg Fieber hervor. Die Temperatur steigt dabei zuerst am Aisenstatschen Punkt bzw. 3. Ventrikel, dann im Vorderhirn, Darm, Haut. Diese Versuche beweisen, daß die intravenöse und intrazerebrale Injektion einer pyrogenen Substanz zunächst eine lokale Stoffwechselsteigerung am Wärmezentrum hervorruft, daß also die Hyperthermie auf einer Reizung des Temperaturzentrums beruht. Bei subkutaner Anwendung des β-T verwischen sich die Unterschiede im kalorischen Verhalten der einzelnen Körperstellen, und zwar meines Erachtens deshalb, weil das β-T auch am peripheren Sympathikus angreift (vgl. Isenschmid); bei Anwendung eines ausschließlich zentralwirkenden Stoffes, z. B. bakterieller Natur, wären die Resultate wohl noch eindeutiger gewesen.

Wie kommt nun die Temperaturherabsetzung durch die antifebrilen Mittel zustande? Zu dieser Frage hat die Pharmakologie durch die Differenzierung des sympathischen und parasympathischen Systems wichtige Grundlagen geschaffen. H. H. Meyer (Kongreß 1913) nimmt die Existenz eines thermogenetischen und eines thermolytischen Zentrums oder kurz eines Wärme- und eines Kühlzentrums an, wie schon früher Liebermeister und Harnak. Da sämtliche vegetative Funktionen antagonistisch innerviert sind, so ist es von vornherein höchstwahrscheinlich, daß auch die Wärmeregulation eine antagonistische Innervation besitzt. Wenn auch der Stich in die nervösen Zentren, falls er überhaupt die Temperatur verändert, nur Fieber erzeugt,

also auf diese Weise nur ein Wärmezentrum, aber kein Kühlzentrum nachweisbar ist, so geht daraus doch nur hervor, daß durch mechanische Reizung die beiden Zentren nicht isoliert zu treffen sind. Sie werden vielmehr stets gleichzeitig getroffen und dabei überwiegt der Reizeffekt des Wärmezentrums den des Kühlzentrums. Daß aber die beiden Zentren, trotzdem sie anatomisch nicht voneinander zu trennen sind, tatsächlich doch existieren, geht aus folgenden Beobachtungen hervor:

1. Nach Hashimoto und Barbour verursacht ein Kältereiz am Wärmezentrum Steigen, ein Wärmereiz Sinken der Körpertemperatur. Wendet man nun gleichzeitig im linken Zwischenhirn den Kältereiz, im rechten den Wärmereiz an oder umgekehrt, so überwiegt beim Kaninchen stets die linksseitige Reizung, sie ist nur durch die gegenteilige rechtsseitige abgeschwächt. Es überwiegt also das linksseitige Wärmezentrum über das rechtsseitige Kühlzentrum und ebenso das linksseitige Kühlzentrum über das rechtsseitige Wärmezentrum.

2. Besonders spricht die Wirkung der sympathisch und parasympathisch angreifenden Gifte für die Existenz eines sympathischen Wärmezentrums und eines parasympathischen Kühlzentrums. Die sympathisch erregenden Gifte erzeugen Fieber, die parasympathisch erregenden wirken temperatursenkend. Daß die Wärmeregulation durch ein einziges und einheitliches Wärmezentrum besorgt wird, welches bei Erregung Fieber, bei Lähmung Temperatursenkung erzeugt, ist deshalb unwahrscheinlich, weil die parasympathisch erregenden Gifte die Temperatur herabsetzen, ohne das Wärmezentrum unerregbar zu machen. Das ist nur durch die Erregung eines Kühlzentrums ohne gleichzeitige primäre Beeinflussung des Wärmezentrums denkbar.

3. Die sympathische Innervation führt zu Vorgängen, welche die Wärmeabgabe verringern (Vasokonstriktion, Erregung der Pilomotoren mit Sträuben der Haare und Federn) und die Wärmebildung steigern (exotherme Stoffwechselprozesse, vgl. später), die parasympathische Innervation führt zu gesteigerter Wärmeabgabe (Vasodilatation, Schweißbildung) und verminderter Wärmebildung (endotherme Stoffwechselprozesse). Das sympathische System wirkt also in allen seinen Funktionen temperatursteigernd, das parasympathische temperatursenkend. Infolgedessen müssen die Zentren der beiden Systeme ebenso wirken.

Ob außerdem noch ein übergeordnetes, einheitliches Temperaturzentrum im Corpus striatum vorhanden ist, welches je nach Bedarf das sympathische Wärmezentrum oder das parasympathische Kühlzentrum zur Tätigkeit anregt, ist sehr wohl möglich, aber noch nicht bewiesen.

Die Zentren sind auf jeder Seite vorhanden, aber einseitig erregbar.

Temperatursteigerung ist also möglich:

1. Durch Erregung des Wärmezentrums. Diese wird hervorgerufen durch die sympathisch erregenden Gifte, wie β-T, Kokain, Adrenalin. Bei den übrigen, bereits erwähnten pyrogenen Stoffen und den physikalischen Reizen ist infolgedessen auch anzunehmen, daß durch sie das sympathische Wärmezentrum erregt wird. — Das parasympathische Kühlzentrum ist während dieses Reizzustandes des Wärmezentrums antagonistisch gehemmt. Dies entspricht einem an vielen Stellen des vegetativen Systems experimentell bewiesenen Gesetz (Sympathikusreizung an einem bestimmten Organ bewirkt gleichzeitig Herabsetzung der parasympathischen Erregbarkeit und umgekehrt).

2. Die parasympathisch lähmenden Gifte können durch Lähmung des Kühlzentrums Fieber erzeugen, z. B. Atropin.

Temperatursenkung kann auf verschiedene Weise zustande kommen:

1. Durch primäre Reizung des Kühlzentrums mittels parasympathisch erregender Gifte, wie Pikrotoxin, Koriamyrtin, Santonin, Akonitin, Veratrin, Digitalin, Pilokarpin. Die Temperatur fällt dabei nicht durch Lähmung des Wärmezentrums, denn die pyrogene Erregbarkeit des Wärmezentrums (Stich- oder Kochsalzfieber) ist nur unvollständig oder gar nicht aufgehoben (im Gegensatz zu den narkotischen Antipyreticis).

2. Durch zu geringe Anregung des Wärmezentrums bei Insuffizienz der Schilddrüse oder der Pars anterior der Hypophyse.

3. Infolge Herabsetzung der Erregbarkeit des Wärmezentrums durch die „spezifischen Narkotika" des Wärmezentrums: Antipyrin, Azetanilid, Pyramidon.

Nach H. H. Meyer wird durch kleine Dosen dieser Stoffe der Erregungszustand des Wärmezentrums herabgesetzt und die Aktion des Kühlzentrums angeregt; denn Nikolaides und Dontas erzielten am Hund im Wärmekasten die regulatorische Polypnoe schon bei einer tieferen Temperatur, wenn sie vorher kleine Dosen von Antipyrin gegeben hatten, d. h. das Kühlzentrum wurde nach Antipyrin schon bei einer tieferen Temperatur erregt als ohne Antipyrin. Durch größere Dosen der Antipyretika sowie durch die allgemein wirkenden Narkotika wie Chloroform werden jedoch beide Zentren zugleich gehemmt, die Polypnoe tritt dann erst bei einer höheren Temperatur ein als beim normalen Hund.

4. Infolge Lähmung des Wärmezentrums durch die allgemein wirkenden Narkotika Alkohol, Chloral, Äther, Chloroform. Durch diese wird das Kühlzentrum gleichzeitig gelähmt. Es läßt sich dann leichter Überhitzung (bei hoher Außentemperatur) und gleichzeitig leichter Unterkühlung (bei niedriger Außentemperatur) herbeiführen.

5. Durch Kollaps der vegetativen Zentren: dieselben Stoffe, welche in geringen Dosen das Wärmezentrum erregen, können in großen Dosen zum Kollaps der Zentren führen, z. B. Adrenalin, anaphylaktische und bakterielle Gifte.

6. Durch Chinin. Dieses nimmt eine Sonderstellung ein; es ist ein schwaches Narkotikum für das Wärmezentrum, daneben wirkt es durch Hemmung der Oxydationsprozesse in den Körperzellen selbst.

Im ganzen ist das Fieber nicht eigentlich auf eine Störung der Wärmeregulation zurückzuführen; die Regulation ist nur auf eine höhere Temperatur „eingestellt" als beim Normalen (Liebermeister), das Wärmezentrum ist in „gesteigerter Erregung und Erregbarkeit" (Krehl), denn sonst müßte die erhöhte Bluttemperatur ein Sinken der Körpertemperatur herbeiführen (Barbour, Kahn). Daß im Fieber die Regulation nicht eigentlich gestört ist, geht daraus hervor, daß bei manchen Infektionen mit hoher Kontinua (Pneumonie, Typhus) diese hohe Temperatur fast so zähe festgehalten wird wie die Normaltemperatur beim Gesunden. Meist ist aber das Wärmezentrum im Zustand gesteigerter Erregung leichter beeinflußbar bzw. erschöpfbar als im normalen Zustand. So können kühle Bäder die Fiebertemperatur relativ leicht (wenigstens vorübergehend) herabsetzen, Antipyretika können in üblicher Dosis nicht nur

eine „Umstellung“ der Regulation auf normale Temperatur (Filehne), sondern sogar Kollapstemperaturen erzeugen, wie besonders bei Tuberkulose bekannt ist.

Die wärmeregulatorischen Vorgänge an den Erfolgsorganen.

Die Orte der physikalischen Wärmeregulation sind die Lunge sowie die Hautgefäße und Schweißdrüsen. Vermehrte Atmung führt zu vermehrter Wärmeabgabe infolge Erneuerung der Respirationsluft und der Wasserverdunstung in der Lunge. Wenn die Atmung auch durch das zerebrospinale Nervensystem und die quergestreifte Muskulatur ausgeführt wird, so steht das motorische Zentrum der Atemmuskeln doch mit vegetativen übergeordneten Zentren in Verbindung. Das beweisen die über den N. vagus gehenden Atmungsreflexe und die Beeinflussung der Atmung vom Wärmezentrum aus, sobald aus irgendwelchen Gründen die Wärmebildung ansteigt. Die Wärmepolypnoe tritt besonders bei Tieren ein, welche keine Schweißdrüsen besitzen und durch Wasserverdampfung von der Haut aus ihre Wärmeabgabe nicht steigern können. Durchschneidung des Vagus am Halse führt zu bedeutender Verlangsamung der Atmung, so daß sich leicht Überhitzung einstellt.

Die Hautgefäße werden parasympathisch erweitert, sympathisch verengt. Parasympathische Erregung führt also zu gesteigerter Wärmeabgabe, sympathische zu verringerter Wärmeabgabe.

Die Schweißdrüsen beziehen anscheinend sowohl vom parasympathischen als auch vom sympathischen System erregende und hemmende Fasern, wobei die parasympathische Innervation überwiegt. Parasympathische Reizung (Pilokarpin) führt zu vermehrter Schweißbildung, parasympathische Hemmung zu verminderter. Sympathikusreizung (Adrenalin) führt erst nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln, also Ausschaltung der parasympathischen Innervation zur Schweißbildung (Dieden). Da bei der Verdunstung von 1000 ccm Wasser 580 Kalorien verbraucht werden, kann die Schweißbildung und die Wasserverdampfung durch die Lunge die Wärmeabgabe erheblich steigern.

Nach Rubner, Atwater, Zuntz u. a. ergeben sich folgende Werte für die Verteilung der Wärmeabgabe:

Bei ruhigem Zimmeraufenthalt treffen 75% der gesamten Wärmeabgabe auf Leitung und Strahlung, 25% auf Wasserverdunstung. Letztere entsprechen 930 g Wasser, von denen 60% von der Haut, 40% von der Lunge abgegeben werden. In heißer trockener Luft nimmt die Wasserverdampfung zu, da die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung abnimmt. So berechnet Rubner, daß das verdampfte Wasser in einer Luft von 15—20° 16,7%, von 25—30° 30,6%, von 35—40° 112% der gebildeten Wärme entführt (bei 40° Außentemperatur muß natürlich die Wärmeabgabe größer sein als die Wärmebildung, da sich sonst der Körper über seine Eigentemperatur von 37° erhitzen würde). Auch bei vermehrter Muskelarbeit wird die Wasserverdunstung wesentlich erhöht; sie steigt nach Atwater von 935 g bei Ruhe auf 2848 g bei starker Arbeit und 7381 g bei exzessiver Arbeit, die Kalorienabgabe durch Wasserverdunstung von 548 auf 1651 bzw. 4281, d. i. von 25% auf 40% bzw. 55% der gesamten Wärmeabgabe. Nach Zuntz kann der Wärmeverlust durch Wasserverdunstung bei Märschen sogar den enormen Wert von 95% der

gesamten Wärmeabgabe erreichen. Die Wichtigkeit der Schweißdrüsen für die Wärmeregulation geht auch aus den Beobachtungen Tendlaus und Quilfords hervor. Ein Mann mit angeborenem Mangel der Schweißdrüsen überhitzte sich schon bei längerem Sitzen in der Sommersonne auf 40—41°, ein anderer konnte im Sommer nur Arbeit leisten, wenn er seine Kleider und seinen Körper immer wieder mit Wasser berieselte.

Als Erfolgsorgane der chemischen Wärmeregulation, d. h. der Wärmebildung, sind nachgewiesen:

1. Die **großen Drüsen des Abdomens, insbesondere die Leber.** Das geht zunächst aus wärmetopographischen Untersuchungen hervor. Krehl und Kratzsch fanden, daß die Leber im fiebernden Tier ebenso warm oder wärmer ist als im gesunden. C. Hirsch und O. Müller stellten die führende Rolle der Leber durch gleichzeitige Temperaturmessungen an anderen Körperstellen noch eindeutiger fest. Am normalen Tier ist die Leber am wärmsten, dann folgen Aortenblut, Muskulatur, Haut. Auch im Fieber (Infektion oder Wärmestich) ist die Leber am wärmsten; dann folgen: Aortenblut, dann meist die Haut vor der Muskulatur. Auch die Niere beteiligt sich an der Wärmebildung, denn nach Albert ist das Venenblut der Niere bei fiebernden Tieren wärmer als das arterielle.

2. Nach Cloetta und Waser beteiligt sich das **Gehirn** (Wärmezentrum und 3. Ventrikel) an der erhöhten Wärmeproduktion im Fieber.

3. Ob sich der **Darm** aktiv an der Wärmebildung beteiligt, ist infolge der Fähigkeit der Darmwand zu chemischen Umsetzungen möglich, aber noch nicht erwiesen. Nach Cloetta und Waser steigt nach Injektion von β-T die Temperatur im Darm eher als in der Haut, das wäre aber für eine aktive Steigerung der Verbrennungen im Darm nur beweisend, wenn die Temperatur des Darmes höher als die des Aortenblutes wäre. Dieses ist aber nicht gemessen worden.

Außer den Temperaturmessungen beweisen auch die zur Ausschaltung der Wärmeregulation unternommenen Versuche die Bedeutung der Abdominalorgane. Die Wärmeregulation ist aufgehoben, wenn nach der Dorsalmarkdurchschneidung noch die N. vagi oder die untersten Zervikalwurzeln durchtrennt werden. Auf diesen Bahnen verlaufen die Impulse zu den Organen des Abdomens.

Die Bedeutung der Skelettmuskulatur für den Wärmehaushalt.

Folgende Einflüsse kommen für die Wärmebildung im Muskel in Betracht:

1. Die zerebrospinale[1]) motorische Innervation. Die Muskeln bilden 40% des Körpergewichts und sind infolge ihrer Hauptfunktion, nämlich der Überführung potentieller Energie in kinetische, von wesentlicher Bedeutung für die Größe der Verbrennungen. Die Gesamtverbrennungen können durch Muskeltätigkeit bis zu 500% gesteigert werden: auf 70 kg Körpergewicht und 24 Stunden berechnet, beträgt die Wärmebildung bei Bettruhe und Schlaf 1540, bei Zimmerruhe 2240, bei leichter Arbeit 2590, bei schwerer Arbeit 3500 Kalorien; bei extremer Muskelfunktion, z. B. bei einem Dauerrennen, kann sie bis auf 11 300 steigen (Magnus-Levy). Da bei den Oxydationen nur 20 bis 25%

[1]) Dieser Name ist ein Notbehelf zur Bezeichnung der nichtvegetativen Innervation. Denn auch das vegetative Nervensystem ist im Gehirn und Rückenmark mit vielen Zentralorganen vertreten.

der freiwerdenden Kalorien in kinetische Energie umgesetzt werden (Nutzeffekt der Umsetzungen), kommt der größte Teil der chemischen Prozesse bei der Muskeltätigkeit als Wärme zur Wirkung. Die Muskeltätigkeit hat also einen großen Einfluß auf die Wärmeproduktion, und zwar, da ein gewisses Maß von Muskelbewegung physiologisch ist, auf die Wärmebildung beim normalen Individuum. Bei starker Muskelarbeit setzen die erwähnten Gegenregulationen, besonders die Schweißbildung gegen Überhitzung ein. Bei kalter Außentemperatur macht man sich, um sich zu erwärmen, instinktiv Bewegung. Die Muskelzuckungen beim Schüttelfrost des rasch ansteigenden Fiebers sind dagegen unwillkürlich und dürften durch Reizung des Wärmezentrums ausgelöst sein; denn das Kältezittern bleibt aus, wenn das Wärmezentrum operativ ausgeschaltet wird, und zwar auch dann, wenn die Tiere in kühle Außentemperatur gebracht werden (Isenschmid). Der Impuls für das Kältezittern dürfte vom Wärmezentrum auf vegetativen Bahnen ins Rückenmark hinabgeleitet werden und dort auf die motorischen Vorderhornzellen überspringen (wie auch das Zentrum für die Atemmuskeln von übergeordneten vegetativen Zentren Impulse erhält). In betreff der Einzelheiten der „Wärmetönung" im Muskel sei besonders auf die Arbeiten Meyerhofs verwiesen.

Während die Wärmeentwicklung des arbeitenden Muskels außer Zweifel steht, ist die Frage, inwieweit sich der ruhende Muskel an der Wärmebildung beteiligt, viel schwieriger zu entscheiden. Zunächst ist sicher, daß auch der ruhende Muskel Wärme bildet (Meade-Smith). Diese „Ruheatmung" des Muskels ist nach Meyerhof auf die gleichen chemischen Prozesse zurückzuführen wie die Muskelarbeit, nämlich auf die anaerobe Bildung von Milchsäure und auf den darauf folgenden „gekoppelten" Prozeß:

1 Molekül Milchsäure wird oxydiert und zugleich 3 Moleküle zu Glykogen wieder aufgebaut. Bei der Muskelarbeit sind diese Umsetzungen nur gesteigert, also quantitativ verschieden. Demnach ist auch beim ruhenden Organismus ein Teil der Wärmebildung auf die Skelettmuskulatur zurückzuführen. Ist aber die Muskulatur befähigt, diese Wärmebildung erheblich zu steigern, ohne Bewegung zu leisten, also unabhängig von der motorischen Innervation? May nahm an, daß es neben der sichtbaren Auslösung der Spannkräfte durch die Muskelkontraktion eine unsichtbare Funktion gibt, die lediglich der Produktion von Wärme dient. Pflüger nannte diese Funktion den „chemischen Tonus" des Muskels. Rubner behauptet, daß der Kältereiz auch im ruhenden Muskel vermehrte Zersetzungen bewirkt, während Speck dies nur feststellen konnte, wenn lebhafte Zuckungen eintreten. In gleichem Sinne sprechen die Befunde von Parnas und Laska-Mintz: subminimale elektrische Reize, die noch keine Zuckung auslösen, bewirken keine chemischen Umsetzungen. Daraus geht hervor, daß auf dem Wege der zerebrospinalen motorischen Innervation eine erhöhte Wärmebildung im Muskel nur unter gleichzeitiger Bewegung stattfinden kann. Natürlich ist auch die willkürliche Dauerkontraktion, die sog. „statische Muskelarbeit", z. B. beim Beugehang an einem Turngerät oder Horizontalhalten eines Armes, keine Funktion des ruhenden Muskels; sie ist mit einem kontinuierlichen Wechsel von Zuckung und Erschlaffung verbunden, die sich sehr schnell aufeinander folgen (Tetanus) und die unter starken Aktionsströmen, Stoffverbrauch und Ermüdung zu starker Wärmebildung führen (v. Kries, Lindhard).

Die Kurare-Versuche (Frank und Voit, Hirsch und Rolly, Sinelnikow, Freund und Schlagintweit) beweisen nur, daß nach Ausschaltung der gesamten motorischen Innervation die chemische Wärmeregulation erhalten ist und Fieber (sogar durch „aseptische" Reize, wie Wärmestich, Kochsalz, Aloin) erzeugt werden kann. Sie sagen aber nichts darüber aus, ob im motorisch ausgeschalteten Muskel die Wärmebildung erhöht sein kann, da keine Temperaturmessungen in den Muskeln vorgenommen werden. Die für das Fieber nötige Steigerung der Wärmeproduktion muß bei diesen Versuchen auf die schon genannten Organe des Abdomens zurückgeführt werden, da C. Hirsch und Otfried Müller nachgewiesen haben, daß die Muskulatur im Fieber kälter ist als das Aortenblut und besonders als die Leber. Hierher gehören auch die Versuche Sinelnikows. Nach Durchtrennung der Plexus brachiales und des Lumbalmarks war fast die gesamte Körpermuskulatur motorisch ausgeschaltet. Trotzdem war die Wärmeregulation nicht gestört. Auch diese Versuche lassen keinerlei Schlüsse auf die Wärmebildung im gelähmten Muskel zu und beweisen nur, daß die Wärmeregulation auch ohne die motorische und vegetative Innervation der Skelettmuskulatur zustande kommt.

Die Kontraktion der glatten Muskeln ist nur mit geringem Stoffumsatz verbunden, was nach v. Kries mit der Langsamkeit der Kontraktion und Erschlaffung zusammenhängt, also ist auch die Wärmebildung durch die glatten Muskeln gering.

2. Die vegetative Innervation der Skelettmuskeln. Nachdem J. Boeke histologisch die Existenz markloser Nervenfasern mit gleicher Endöse, wie sie die vegetativen Nerven in den glatten Muskeln besitzen, also vegetative Nerven in der Skelettmuskulatur nachgewiesen hat, wäre es denkbar, daß die Muskulatur direkt auf vegetativen Nervenbahnen vom Wärmezentrum beeinflußt wird.

Die vegetative Innervation scheint aber nur auf den Kreatinstoffwechsel Einfluß zu haben; denn Riesser fand, daß vegetativ entnervte Muskeln weniger Kreatin enthalten als die vegetativ intakten, aber motorisch ausgeschalteten (kuraresierten). Der Kreatingehalt steigt, wenn der kuraresierte Muskel am Nerven gereizt wird, wenn also nur die vegetative Reizung zur Wirkung kommt.

Der Glykogengehalt des Muskels wird jedoch nach Ernst nicht angegriffen, wenn der Muskel nach Kurarelähmung galvanisch, d. h. nur vegetativ gereizt wird. Es wäre also möglich, daß vom Wärmezentrum aus der Kreatinumsatz in der Skelettmuskulatur beeinflußt wird, und im Fieber ist ja in der Tat die Kreatininausscheidung gesteigert. Aber der Kreatinstoffwechsel ist doch zu geringfügig, um für die Wärmebildung meßbar in Betracht zu kommen.

Mansfeld glaubte, folgendermaßen die Existenz des „chemischen Muskeltonus" und seiner Abhängigkeit vom vegetativen Nervensystem nachzuweisen. Wenn beim kurarevergifteten Hund die Nervi femorales und ischiadici durchschnitten werden, dann sinkt die CO_2-Abgabe und O_2-Aufnahme durch die Lungen. Er nimmt deshalb an, daß bei der Kurarelähmung, wobei die Funktion der vegetativen Nerven nicht gestört ist, der Stoffwechsel des ruhenden Muskels, der „chemische Muskeltonus" vegetativ reguliert wird und infolgedessen nach der Durchschneidung des peripheren Nervens sinkt. Wurde nun vor der Ischiadikusdurchtrennung der sympathische Grenzstrang in der Bauchhöhle exstirpiert

(die Wunde wieder vernäht), so waren die Unterextremitäten von jeder vegetativen Innervation ausgeschlossen. Jetzt bewirkte die Kurarevergiftung oder die Durchschneidung der N. femorales und ischiadici keine Änderung des respiratorischen Stoffwechsels mehr. — Diese Versuche sind aber nicht beweisend; denn der Stoffwechsel einer einzelnen Extremität ist nicht aus dem Gesamtstoffwechsel zu beurteilen. In der Tat haben auch Nachprüfungen (Blutgasanalysen) durch Barcroft, Langley u. a. ergeben, daß nach der Nervendurchschneidung zunächst keine Veränderung des Stoffwechsels (O_2-Verbrauch und CO_2-Ausschneidung) und später, aber erst nach mehreren Wochen, keine Verminderung, sondern im Gegenteil Erhöhung des O_2-Verbrauchs bis auf das Fünffache eintritt. Also kann die vegetative Innervation der Skelettmuskeln nicht unmittelbar für die Höhe der Verbrennungen im Muskel und insbesondere für die Steigerung der Wärmebildung im Fieber maßgebend sein, da letztere schon wenige Minuten nach der Reizeinwirkung eintritt.

Auch Nakamura hat nachgewiesen, daß die vegetative Innervation keinen unmittelbaren Einfluß auf den Sauerstoffverbrauch der Skelettmuskeln hat.

Nur das Herz kann von den vegetativen Zentren direkt in seiner Funktionsstärke beeinflußt werden, da seine Tätigkeit durch die Nervi accelerantes beschleunigt und durch den Vagus verlangsamt wird. Das Herz steht eben in einer innigeren Beziehung zu den Stoffwechselprozessen (Sauerstoffbedarf des Körpers) als die übrige Muskulatur.

3. Der Muskeltonus. Hierunter versteht man das Bestreben des Muskels, seine Ansatzpunkte einander zu nähern und der passiven Entfernung seiner Ansatzpunkte Widerstand entgegenzusetzen, also eine physikalische Eigenschaft. Der Tonus darf nicht mit dem Turgor des Muskels verwechselt werden. Dieser ist vom Salz- und Wassergehalt des Muskels abhängig und kann gemäß der Bedeutung der Muskulatur im anorganischen Stoffwechsel wesentliche Schwankungen zeigen.

A priori ist zu erwarten, daß ein gesteigerter Muskeltonus mit Energiebildung einhergeht. Nun wurden aber zunächst bei glatten Muskeln (z. B. Schließmuskeln der Muscheln) Kontraktionen nachgewiesen, welche ohne meßbaren Stoffverbrauch einhergehen und bei denen eine Steigerung der Oxydationen nur dann nachweisbar ist, wenn der Muskel seinen Tonus ändert (Bethe, Parnas).

Später konnten H. H. Meyer und Fröhlich zeigen, daß auch der quergestreifte Skelettmuskel zur „statischen Ruheverkürzung“ befähigt ist. Denn in den dauernd verkürzten Muskeln tetanusvergifteter Katzen ist der Stoffwechsel abnorm niedrig; es findet sogar Anhäufung von Glykogen statt — und in ihnen sind keine Aktionsströme und kein Muskelton nachzuweisen.

Demnach schienen zunächst zwei verschiedene Arten der Muskelverkürzung zu existieren:

1. Die „tetanische“ oder diskontinuierliche Zuckung, sehr rasch einsetzend und rasch nachlassend, mit großem Stoffverbrauch und Wärmebildung, Ermüdung und diskontinuierlichen Aktionsströmen einhergehend (nur bei den quergestreiften Muskeln vorkommend).

2. Die tonische, kontinuierliche Kontraktion, langsam verlaufend, unter Umständen wochen- bis monatelang anhaltend, ohne Ermüdung, mit sehr

geringen oder kaum meßbaren Aktionsströmen, ohne Glykogenverbrauch (bei glatten und quergestreiften Muskeln vorkommend).

Die chemischen Untersuchungen sprachen zunächst ebenfalls für zwei, prinzipiell verschiedene Kontraktionsformen. So fanden Pekelhaaring und Hogenhuyze bei der tonischen Kontraktion (einseitig dezerebrierte Katzen) in den starren Muskeln der einen Körperhälfte mehr Kreatin, dagegen bei der raschen Kontraktion Verbrauch von Glykogen; ebenso beobachteten H. H. Meyer und Fröhlich in der tonisch kontrahierten Muskulatur tetanusvergifteter Katzen sogar Anhäufung von Glykogen, Krauß beim Tetanus des Menschen vermehrten Kreatinumsatz (Harnuntersuchung).

Da die rasche Zuckung sich nur bei den quergestreiften Muskeln, die langsam verlaufende „tonische" vorwiegend bei den glatten Muskeln findet, bezog man die rasche Zuckung auf die quergestreiften Fibrillen, die tonische auf das Sarkoplasma (Rotazzi, Joteyko).

Dies wäre eine „dualistische" Auffassung der Muskelkontraktion. Viel wahrscheinlicher ist es aber nach den heutigen Vorstellungen über die Muskelkontraktion und -erschlaffung (Meyerhof, v. Kries), daß beide Zuckungsformen der quergestreiften Muskulatur im wesentlichen auf dem gleichen normalen Vorgang, der Fibrillentätigkeit beruhen und daß bei den tonischen Zuständen nur die Erschlaffung mehr oder weniger in Wegfall kommt. Eine ganze Reihe von Zuständen der Muskulatur, „welche Mittelstellungen zwischen Tonus und Tetanus darstellen, wie die Zuckung des abgekühlten oder ermüdeten Skelettmuskels, die Totenstarre u. a. gehört hierher" (Martini). Die Erschlaffung ist nicht einfach als das Aufhören der Kontraktion, sondern als ein aktiver Vorgang anzusehen, der die Kontraktion beendet. Bleibt er aus, so tritt die Dauerkontraktion, d. h. tonische Verkürzung ein. Dies ist lediglich ein veränderter physikalischer Zustand des Muskels, der keinen weiteren Stoffverbrauch bedingt („Versteifung", v. Kries). Nur solange der Tonus zunimmt (neue Kontraktionen unter Milchsäurebildung) oder abnimmt (Erschlaffung unter Fortschaffung der Milchsäure von den kontraktilen Elementen und Erholung unter Oxydation der Milchsäure bzw. Synthese zu Glykogen) sind die stofflichen Umsetzungen hoch.

So erklärt es sich, daß Grafe bei hypertonischen Zuständen des Menschen, darunter auch beim infektiösen Tetanus, keine Steigerung des Gesamtumsatzes fand, ebenso wie H. H. Meyer und Fröhlich in den Muskeln tetanusvergifteter Katzen sogar Glykogenzunahme feststellten.

Wie ist es nun zu erklären, daß der Kreatinumsatz im hypertonischen Muskel gesteigert ist? Diese Steigerung ist meines Erachtens nicht als Ursache, sondern als Folge der Hypertonie aufzufassen. Das Kreatin ist ein Produkt des spezifischen Muskelstoffwechsels, vielleicht innersekretorischer Art oder aus zugrunde gehenden Muskelzellen stammend, ebenso wie die endogene Harnsäure das Endprodukt der Kernsubstanz zugrunde gegangener Zellen darstellt. Das Kreatin wird wahrscheinlich, wie F. Müller annimmt, aus dem Arginin gebildet. Es hängt also mit dem Eiweißstoffwechsel des Muskels zusammen. Daß die Leber das Arginin anders abbaut, schließt nicht aus, daß in der Muskelzelle das Arginin in Kreatin übergeht. Der Traubenzucker wird ja auch in der Leber anders abgebaut als im Muskel. Der Kreatinstoffwechsel hängt mit den lebensnotwendigen Umsetzungen in der Muskelzelle zusammen, geht aber nicht vollkommen mit der Leistung

kinetischer Energie (dem Kohlenhydratumsatz) parallel. Die Kreatininausscheidung ist nur undeutlich von der Muskelarbeit abhängig, sondern mehr von der Gesamtmasse der Muskulatur (Bürger). Es bestehen aber doch indirekte Beziehungen. Wenn auch die Muskelarbeit nicht zur Steigerung der Gesamttagesmenge des Kreatinins führt, so ist doch eine Steigerung in Stundenversuchen deutlich (Bürger) und auch die Tagesausscheidung ist größer als die Nachtausscheidung (Pekelhaaring). Dies spricht dafür, daß der „vitale" Muskelstoffwechsel vom energetischen doch nicht ganz unbeeinflußt bleibt. Die Vermehrung des Kreatins im hypertonischen Muskel ist wohl auf raschere Abnutzung der Muskelzelle zurückzuführen. Beim Zerfall von Muskulatur sowie beim Fieber, das ja zu einem deutlichen Schwund von Muskulatur führt, ist ebenfalls die Kreatininausscheidung vermehrt. Faßt man den Kreatingehalt des Muskels als Ausdruck des mit dem Leben der Muskelzelle notwendig verknüpften Eiweißumsatzes auf, so ist es auch einleuchtend, daß dieser Teil des Muskelstoffwechsels mit dem vegetativen Nervensystem zusammenhängt. Die „vitalen" Komponenten des Stoffwechsels (vgl. später das Wesen des Eiweißminimums) dürften alle vom vegetativen Nervensystem reguliert sein und so wird es verständlich, daß Reizung der vegetativen Muskelnerven zur Vermehrung des Kreatins führt, ebenso wie die vermehrte Inanspruchnahme der Muskelzelle aus anderen Ursachen, zu denen auch die Hypertonie gehört. Es kann also allein aus der Tatsache, daß sowohl die sympathische Reizung als auch die Hypertonie mit Kreatinvermehrung verbunden ist, nicht geschlossen werden, daß das vegetative Nervensystem den Tonus reguliert.

Auch neurologisch ist die einheitliche Auffassung von tetanischer und tonischer Kontraktion des Skelettmuskels in vieler Hinsicht wahrscheinlicher. Nach neueren Untersuchungen wird der Muskeltonus vom Globus pallidus und Kleinhirn (C. und O. Vogt, Stertz) reguliert, also von Zentren, welche nicht als eigentliche Bestandteile des vegetativen Nervensystems anzusehen sind. Die rasche Folge von Kontraktion und Erschlaffung, z. B. bei den antagonistischen Bewegungen, spricht für die Regulation des Tonus durch das zerebrospinale Nervensystem, falls wir die tonische Kontraktion auf das Ausbleiben der Erschlaffung wie oben zurückführen. Dagegen zeigt die vegetative Innervation eine längere Latenzzeit, da sie vermutlich durch Hormone zur Wirkung kommt (vgl. den Abschnitt innere Sekretion und Wärmeregulation); sie würde also für den raschen Wechsel von Kontraktion und Erschlaffung hinsichtlich ihrer Schnelligkeit nicht ausreichen.

Die Befunde de Boers (Nachlassen des Tonus einer Hinterextremität nach Durchschneidung der Rami communicantes bei Fröschen und nach Exstirpation des Grenzstrangs einer Seite bei Katzen) sind zu wenig bestätigt, um als bindende Beweise für den vegetativen Muskeltonus gelten zu können.

Kuré und seine Mitarbeiter benützten zuerst Affen als Versuchstiere und fanden, daß der Zwerchfelltonus durch die Exstirpation der sympathischen Fasern, die vom Ganglion coeliacum oder vom Halssympathikus zum Zwerchfell hinziehen, deutlich herabgesetzt wird. Durchschneidung der Zerebrospinalwurzeln des Phrenikus (hierbei bleiben die vom Ganglion cervicale stammenden sympathischen Fasern erhalten) bewirkt ebenfalls Herabsetzung des Tonus (Hochstand der betreffenden Zwerchfellhälfte, aber nicht beträchtlich) und Inaktivitätsatrophie, aber keine Degeneration der Muskelfasern. Dagegen

bewirkt die gleichzeitige Ausschaltung der zerebrospinalen Fasern und der sympathischen Fasern völlige Aufhebung des Tonus (extremen Hochstand der einen Zwerchfellhälfte) und vollständige Degeneration der Muskelfasern. Kuré folgerte hieraus, daß der sympathische und der zerebrospinale Tonus sich ergänzen. Diese Versuche haben meines Erachtens, wenn sie sich bestätigen sollten, größere Beweiskraft für den sympathischen Muskeltonus und dürften nicht einfach auf Gefäßwirkung zu beziehen sein. Auch die späteren Versuche an Hunden und Katzen mit Hinzuziehung chemischer (Kreatinbestimmungen) und pharmakologischer Untersuchungen scheinen mir wenigstens einen gewissen Einfluß des Sympathikus auf den Muskeltonus zu beweisen. Ebenso berechtigen die pharmakologischen Versuche E. Franks dazu, einen Einfluß des vegetativen Nervensystems auf den Muskeltonus anzunehmen. Frank tritt jedoch für die parasympathische Regulation des Tonus ein, denn er fand, daß Physostigmin den Tonus steigert, Skopolamin und Adrenalin ihn herabsetzt. Dies könnte wohl auf einer Beeinflussung des Sarkoplasmas auf vegetativem Wege beruhen. Auch Daniélopolu und Mitarbeiter treten auf Grund pharmakologischer Versuche für eine parasympathische Steigerung und sympathische Hemmung des Muskeltonus ein. Ob die parasympathische Regulation des Muskeltonus aber spontan bei physiologischen oder pathologischen Prozessen eine Rolle spielt, ist noch nicht erwiesen; wenn auch das Skopolamin den Tremor und die Starre bei der Paralysis agitans herabsetzt, so kann dies auch auf der allgemeinen Wirkung des Skopolamins auf das Zentralnervensystem beruhen (wie z. B. beim Chloroform). Die Frankschen Beobachtungen sind also zunächst eine rein experimentell-pharmakologische Erscheinung.

Aus all den angeführten Untersuchungen muß man folgern, daß die **zerebrospinale Innervation** durch ihren Einfluß auf den raschen Wechsel von Kontraktion und Erschlaffung (Kohlenhydratstoffwechsel) die führende Rolle bei der Regulation des Muskeltonus innehat; doch muß zugegeben werden, daß die vegetative Innervation mit ihrem Einfluß auf den vitalen Muskelstoffwechsel (Kreatinumsatz) auch von einer gewissen Bedeutung ist.

Auf jeden Fall aber ist der gesteigerte Muskeltonus an sich nur mit Steigerung des Kreatinumsatzes verbunden und dieser ist zu gering, um für die Wärmebildung in Betracht zu kommen; nur die Schwankungen des Tonus führen zu einer wesentlichen Steigerung der Oxydationen (Bethe und Parnas). Dies spricht wiederum sehr dafür, daß der Tonus überwiegend vom zerebrospinalen Nervensystem reguliert wird, da letzteres den energetischen Stoffwechsel des Muskels (den Kohlehydratumsatz) beeinflußt.

4. Die innere Sekretion und der Stoffumsatz in der Muskulatur. Eine Steigerung der Verbrennungen in der Muskulatur ohne gleichzeitige Leistung von kinetischer Energie ist also durch Nerveneinfluß nicht möglich, doch wäre es denkbar, daß die Oxydationen in der Muskulatur durch eine innersekretorische Drüse angefacht werden. Mansfeld sowie Löwi fanden, daß durch den Wärmestich beim Kaninchen Stoffe im Blut auftreten, welche den Zuckerverbrauch des isolierten überlebenden Kaninchenherzens steigern. Wurde den Tieren vor dem Wärmestich die Schilddrüse exstirpiert, so blieb diese Wirkung aus. Die Schilddrüse scheint also im Fieber Stoffe an das Blut abzugeben, welche den Kohlehydratumsatz der Muskulatur steigern. Allerdings ist damit nicht nachgewiesen, daß diese Steigerung auch im ruhenden Muskel möglich ist.

Über die Frage, ob die Eiweiß- und Fettzersetzung im Muskel durch innersekretorische Drüsen gesteigert werden kann, ohne daß der Muskel Arbeit leistet, liegen noch keine Untersuchungen vor. Für die erhöhte Wärmebildung im Fieber scheint auf jeden Fall ein derartiger Vorgang nicht in Betracht zu kommen. Denn die Temperatur der Muskeln fiebernder Tiere ist niedriger als die des Aortenblutes (C. Hirsch und Otfried Müller).

Die Bedeutung der Muskulatur für die Wärmebildung läßt sich also folgendermaßen zusammenfassen: Wie jedes lebende Organ des Warmblüters bildet auch die Muskulatur schon im Ruhezustand eine gewisse Wärmemenge. Dieser Ruhestoffwechsel geht sowohl mit Kohlenhydratumsatz („Ruheatmung" Meyerhofs, vielleicht in Abhängigkeit von ständigen schwachen Impulsen aus den Vorderhornzellen) als auch mit Eiweißzersetzung (Kreatinstoffwechsel in Abhängigkeit vom vegetativen Nervensystem) einher. Eine Steigerung der Verbrennungen im Muskel ist nur unter gleichzeitiger Bewegung möglich und betrifft primär und wesentlich nur den Kohlehydratumsatz. Auf diese Weise führt die motorische Innervation zu erheblicher Wärmebildung, und zwar schon bei normaler Muskelbetätigung.

Die motorische Innervation ist jedoch nicht zur Aufrechterhaltung der Körperwärme nötig und insbesondere ist sie nicht an der erhöhten Wärmebildung im Fieber beteiligt. Das motorische System: Gehirnrinde — Pyramidenbahn — peripheres motorisches Neuron — Muskelfaser hat also mit dem wärmeregulatorischen System: vegetative Zentren im Hypothalamus — periphere vegetative Bahnen — rein vegetativ innervierte Organe keine unbedingten Beziehungen. Die Wärmebildung im Muskel ist nur eine Begleiterscheinung bei der Entwicklung kinetischer Energie; sie wird nicht primär zur Regulation der Körperwärme herangezogen. Die vegetative Innervation der Skelettmuskulatur führt nicht zu gesteigerter Wärmeproduktion, da der vegetativ innervierte Kreatinumsatz zu gering ist. Auch der Tonus des Muskels ist, solange er konstant ist, ohne Einfluß auf die Wärmebildung und führt nur, wenn er schwankt, zu einer nachweisbaren Steigerung der Oxydationen.

Ein Einfluß der innersekretorischen Drüsen auf den Stoffwechsel des ruhenden Muskels im Sinne einer Steigerung ist noch nicht festgestellt.

Die Abhängigkeit der Wärmeregulation von der inneren Sekretion.

Die soeben erwähnten Erfolgsorgane der Wärmeregulation stehen durch vegetative Nerven unmittelbar mit dem Wärmezentrum in Verbindung. Doch werden auch diese Organe anscheinend nicht direkt vom peripheren Nerven erregt. Es ist vielmehr wahrscheinlich, daß der Nervenreiz zuerst zur Bildung bzw. Anhäufung bestimmter Stoffe führt, welche dann auf die Zellen des Organs einwirken. So vermutet Zondek, daß Vagusreizung zu einer Anreicherung von Kalium an der Grenze von Gewebsflüssigkeit und Zellmembran, Sympathikusreizung zur Anreicherung von Kalzium führt. Der angereicherte Stoff soll dann die Reaktion der Organzellen auslösen. Auf jeden Fall besteht, wie Schäffer sagt, „ein Parallelismus zwischen Vagus- und Kaliumeffekt, Sympathikus und Kalziumeffekt". Vor Zondek hatte bereits Löwi gezeigt, daß im Herzen unter Vagusreizung Stoffe gebildet werden, welche Vaguswirkung ausüben, wenn sie der Durchblutungsflüssigkeit eines isolierten Herzens zugesetzt werden;

das Analoge ließ sich bei Sympathikusreizung nachweisen. Diese intrakardialen Hormone sind jedoch nach Löwi organischer Natur, wenn auch ihre Bildung von der Anwesenheit der anorganischen Elektrolyte abhängt. So dürften sich die Ansichten Löwis und Zondeks ergänzen. Le Heux konnte zeigen, daß die Darmperistaltik durch Cholin angeregt und daß letzteres vielleicht unter Vagusreizung gebildet wird. Die relativ lange Latenzzeit der vegetativen Impulse spricht jedenfalls dafür, daß die vegetativen Nerven nicht direkt die Organzellen beeinflussen, sondern auf hormonalem Wege wirksam sind (Schäffer). Man könnte meines Erachtens diesen Vorgang als „autochthone Inkretbildung" bezeichnen und der „korrelativen Inkretbildung" gegenüberstellen; letztere findet sich bei den eigentlichen innersekretorischen Drüsen, deren Hormone an anderen weit entfernten Organen angreifen („korrelative" Verknüpfung von innersekretorischen Drüsen mit bestimmten Organen). Im ganzen genommen steht fest, daß zwischen vegetativer Nervenwirkung und innersekretorischer Wirkung nicht mehr scharf zu trennen ist (Abderhalden), sondern daß beide zusammengehören. Auch sonst bestehen innige Wechselbeziehungen zwischen dem vegetativen Nervensystem und den innersekretorischen Drüsen, indem die innersekretorischen Drüsen Impulse vom vegetativen Nervensystem erhalten und andererseits die Inkrete das vegetative Nervensystem beeinflussen. Hieraus ergeben sich enge Beziehungen zwischen der Wärmeregulation und der inneren Sekretion. Da Isenschmid erst in jüngster Zeit ein ausführliches Referat über diese Frage erstattet hat, kann ich mich etwas kürzer fassen.

Isenschmid betont mit Recht, daß allein durch die Wirkung einer innersekretorischen Drüse, auch wenn durch sie irgendein Faktor der Wärmebildung oder -abgabe beeinflußt wird, noch keine Änderung der Körpertemperatur zu erfolgen braucht; durch die zentrale Wärmeregulation wird dies verhindert, und erst wenn noch andere Vorgänge in gleichem Sinne wie die betreffende innersekretorische Drüse wirken, tritt eine Störung der Wärmeregulation ein. Den deutlichsten Einfluß auf die Körpertemperatur üben die Schilddrüse, die Hypophyse und die Nebennieren aus; es ist sehr wohl möglich, daß auch andere Drüsen in den Wärmehaushalt eingreifen, doch ist ihr Einfluß nicht groß genug, um bei Veränderungen der einzelnen Drüse (Hyper- oder Hyposekretion, Exstirpation) zum Vorschein zu kommen. An welchen Punkten des wärmeregulatorischen Systems die einzelnen Inkrete angreifen, wird im folgenden Absatz zu erörtern sein.

1. Die Schilddrüse. Überfunktion (Morb. Basedow) führt zur Steigerung des Stoffwechsels, und zwar sowohl des N-Umsatzes (F. Müller, Matthes) als des Sauerstoffverbrauchs (Magnus-Levy) bis zu 50%. So ist die Neigung zu Temperatursteigerungen zu erklären. Auch Injektion von Schilddrüsenextrakten steigert die Temperatur (Julius Bauer). Im Gegensatz dazu findet sich bei Insuffizienz der Schilddrüse (Myxödem) Verringerung des Stoffumsatzes und öfters Neigung zu Untertemperatur (Broocks).

Experimentell haben schon ältere Autoren, wie Horsley nachgewiesen, daß Tiere nach Schilddrüsenexstirpation gewöhnlich erniedrigte Körpertemperatur haben, daß sie aber zu Krampfanfällen neigen, welche die Temperatur stark in die Höhe treiben. Boldyreff konnte zeigen, daß die Exstirpation der Schilddrüse bei Hunden sowohl leichtere Überhitzbarkeit als leichtere

Unterkühlbarkeit verursacht. Bei diesen Versuchen wurden die Epithelkörperchen mitentfernt. Beim Kaninchen führt nach Schilddrüsenexstirpation der Wärmestich zu keiner oder nur geringer Temperatursteigerung (Asher).

Mansfeld gibt an, daß Hunde und Kaninchen nach Exstirpation der Schilddrüse zwar noch infektiöses Fieber bekommen können, daß aber dabei der N-Umsatz und der respiratorische Stoffwechsel keine Steigerung erfährt im Gegensatz zu den nichtoperierten Tieren. Sein Beweismaterial ist aber nicht überzeugend und insbesondere von Hari einer scharfen Kritik unterzogen worden. Hildebrandt wies nach, daß Ratten nach Entfernung der Schilddrüsen gegen Abkühlung ebensogut mit Stoffwechselsteigerung reagieren als normale Ratten, Grafe und v. Redwitz zeigten, daß der Stickstoffumsatz beim Hund durch eine Infektion auch dann wesentlich gesteigert ist, wenn die Schilddrüse entfernt wird. Allerdings waren in dem einzigen diesbezüglichen Versuch noch minimale Reste der Schilddrüse stehen geblieben; ein anderer Hund zeigte aber doch nach der Schilddrüsenexstirpation etwas schlechtere Gegenregulation gegen Abkühlung als vor der Operation. Die Versuche Mansfelds am ganzen Tier bedürfen also noch weiterer Nachprüfungen; dagegen sind seine Versuche am isolierten überlebenden Herzen des Kaninchens von größerer Beweiskraft und zum Teil schon bestätigt (Löwi). Wird auf der Höhe der Wärmestichwirkung das Tier getötet und das isolierte Herz im Langendorfschen Apparate lebend erhalten, so zeigt sich der Zuckerverbrauch um das Doppelte gegen die Norm gesteigert. Wird aber vor dem Wärmestich die Schilddrüse entfernt, so ist der Zuckerverbrauch des überlebenden Herzens nicht gesteigert. Ebenso wie der Wärmestich bewirkt vorausgehende Unterkühlung der Tiere einen Mehrverbrauch von Zucker des überlebenden Herzens, vorausgegangene Überwärmung einen Minderverbrauch. Beides fällt weg, wenn vor dem Versuch die Schilddrüse entfernt wird. Die Schilddrüse gibt also Heizhormone (stoffwechselsteigernde) und Kühlhormone an das Blut ab. Das Verschwinden des Zuckers dürfte kaum anders als durch Verbrennung zu erklären sein. Aufbau zu Glykogen kommt meines Erachtens nicht in Frage. Von Interesse ist, daß die genannte Wirkung der Schilddrüse „passiv übertragbar“ war; das Serum gekühlter Tiere bewirkt am isolierten Herzen vorher erwärmter Tiere ein Ansteigen des Zuckerverbrauchs und umgekehrt.

Nach Adler wurden winterschlafende Igel durch Injektion von Schilddrüsenextrakten von 6° auf 34° erwärmt und erwachen schließlich, wenn auch nur vorübergehend; während des Winterschlafs besteht hochgradige Atrophie der Schilddrüse bei Fledermäusen und Igeln.

Isenschmid ging von den Befunden Freunds und Grafes aus, welche festgestellt hatten, daß nach Durchschneidung des Dorsalmarks die Durchtrennung der unteren Zervikalwurzeln zur völligen Aufhebung der Wärmeregulation führt. Dies wäre möglicherweise durch Ausschaltung der Innervation der Schilddrüse zu erklären. Isenschmid exstirpierte also nach Durchschneidung des Dorsalmarks noch die Schilddrüse und fand, daß die Wärmeregulation nach der Dorsalmarkdurchschneidung bereits deutlich gestört war (Regulationsbreite nur 15° gegen ca. 25° in der Norm) und daß sie durch die Schilddrüsenentfernung noch weiter geschädigt wurde (Regulationsbreite nur 10°); jedoch war sie nicht völlig aufgehoben, insbesondere war die Fieberfähigkeit erhalten. Im ganzen ergibt sich, daß die Schilddrüse von großer

Bedeutung für den Wärmehaushalt ist, wenn ihr auch nicht die von Mansfeld behauptete ausschlaggebende Wirkung zukommt.

Die Exstirpation der Epithelkörperchen verstärkt die Wirkung der Schilddrüsenentfernung hinsichtlich der Wärmeregulation. Sie führt zu oft wiederholten tetanischen Krampfanfällen mit Steigen der Körpertemperatur bis zu hyperpyretischen Werten; in der anfallsfreien Zeit ist die Temperatur nach Isenschmids Literaturstudien auffallend labil.

2. Die Hypophyse. Sie steht durch ihren Stiel in engstem Zusammenhang mit dem Zwischenhirn, doch ist gerade deshalb bei pathologischen Prozessen schwer zu entscheiden, welche Störungen auf Schädigung der Hypophyse und welche auf Schädigung der Zwischenhirnzentren zu beziehen sind. Der Vorderlappen ist nach Biedl eine „Wachstumsdrüse mit morphogenetischer Hormonwirkung, die vorwiegend für die Wachstumsperiode in Betracht kommt und beim Erwachsenen nur im Falle einer Übertätigkeit Bedeutung gewinnt". Bei Hypofunktion des Vorderlappens sinkt die Körpertemperatur (Cushing); so beschreibt Hegler einen Fall von Hypophysen-Sarkom mit Temperaturen von 30—35°. — Beim Hund bewirkt Entfernung des Vorderlappens Untertemperatur; bei diesen Tieren bewirkt die Injektion von Vorderlappenextrakt Rückkehr der Temperatur zur Norm, während die Temperatur normaler Tiere nicht beeinflußt wird (Cushing).

Was den Hinterlappen betrifft, so vertritt Biedl die Anschauung, daß der Hinterlappen und der Hypophysenstiel nur Abflußwege für das Zwischenlappensekret sind, doch wird von Aschner und neuerdings von Plaut die Bedeutung des Zwischenlappens bestritten, da er beim Menschen anatomisch ein rudimentäres Organ mit frühzeitigem Altersschwund darstellt, also keine wichtige Funktion haben kann. Extrakte des Hinterlappens (Pituitrin u. a.) verursachen beim Menschen, Kaninchen und Meerschweinchen Temperatursenkung (Julius Bauer). Der Hinterlappen enthält Histamin, doch ist die Wirkung der Extrakte nicht allein hierauf zurückzuführen.

Exstirpation der ganzen Hypophyse setzt den Gesamtstoffwechsel und die Körpertemperatur herab. Menschen mit Schädigung oder Zerstörung der Hypophyse (Dystrophia adiposogenitalis) haben meist Untertemperaturen, neigen aber gelegentlich auch zu Temperatursteigerungen (Literatur bei Isenschmid).

3. Die Nebennieren. Injektion von Adrenalin erzeugt Fieber (wie S. 161 schon erwähnt) und Hyperglykämie. Im allgemeinen ist die Entstehung von Fieber, wenn auch häufig im Fieber Hyperglykämie besteht, doch nicht unbedingt an die Zuckermobilisation gebunden; denn der Zuckerstich ist unwirksam, wenn das Rückenmark über D_5 (also oberhalb des Abgangs der Nervi splanchnici) durchschnitten wird, während der Wärmestich hierdurch nicht unwirksam gemacht wird; auch ist die normale Wärmeregulation unabhängig vom Blutzuckerspiegel (Freund und Marchand). Aber das Adrenalinfieber scheint mir doch über den Glykogenabbau zustande zu kommen, da es beim hungernden Tier ausbleibt (Freund). Hypofunktion der Nebennieren (Morb. Addisonii) verläuft mit Untertemperaturen. Die Exstirpation der Nebennieren führt zum Tode der Tiere unter starkem Temperaturabfall (Döblin und Fleischmann, Freund und Marchand); der Wärmestich ist dann wirkungslos, (Liliestrand und Frumerie); durch Adrenalin läßt sich zwar vorübergehend

die Temperatur wieder steigern. Doch ist das Nebennierenmark, welches das Adrenalin produziert, nicht das für die Wärmeregulation unentbehrliche Organ, sondern vielmehr die Nebennierenrinde; denn das Stehenbleiben eines Stückchens Nebennierenrinde genügt, um die Wärmeregulation und die Fieberfähigkeit zu erhalten (Freund und Marchand); selbst in anderen Körperstellen implantierte Stückchen von Nebennierenrinde genügen, um die Tiere am Leben und bei normaler Körpertemperatur zu erhalten (Döblin und Fleischmann). Die Nebenniere empfängt also auf nervösem Wege keine für die Wärmeregulation nötigen Impulse.

Verschiedene Angriffspunkte der temperaturverändernden Stoffe.

Es wurde schon erwähnt, daß das wärmeregulatorische System aus den vegetativen Zentren, den efferenten Bahnen und den Erfolgsorganen besteht. Kombiniert man nun die Anwendung temperaturverändernder Reize mit der Ausschaltung des Zentrums oder der efferenten Bahnen, so läßt sich aus dem Reizeffekt die Frage beantworten, wo der Reiz angegriffen hat.

So muß der Angriffspunkt der „aseptischen" Fieberreize, wie Kochsalz, Hämoglobinlösung, Aloin, am Zentrum liegen, da diese Reize nach Ausschaltung des Zentrums kein Fieber mehr bewirken. Andererseits muß die Temperatursteigerung während der Verdauung auf peripheren Vorgängen beruhen (gesteigerter Stoffwechsel in den Abdominalorganen), da sie auch bei ausgeschaltetem Zentrum zustande kommt; sie ist in diesem Falle sogar viel stärker ausgesprochen als beim normalen Tier, weil nach Ausschaltung des Zentrums die Gegenregulation fehlt (Isenschmid und Krehl).

Isenschmid hat die Ausschaltung der zentralen Wärmeregulation dazu benützt, um den unmittelbaren Einfluß der temperaturverändernden Substanzen auf den Stoffwechsel zu untersuchen. Dieser Einfluß tritt bei erhaltener Wärmeregulation nicht klar zutage, da das Wärmezentrum durch Gegenregulation den Stoffwechsel verändern kann. Isenschmid beurteilte die Wirkung der temperaturverändernden Substanzen auf den Stoffwechsel zunächst aus der Temperaturmessung, d. h. er schloß aus einer Temperaturerhöhung auf Steigerung des Stoffwechsels und umgekehrt, was keine unbedingte Gültigkeit hat, aber doch im allgemeinen unter den gewählten Versuchsbedingungen zutreffend war. Er kam nach Ausschaltung der zentralen Wärmeregulation zu folgenden Resultaten:

a) Natrium salicylicum verursacht Fieber, und zwar unabhängig von der Motilität der Tiere (beim Menschen ist diese Wirkung durch die starke Anregung der Schweißbildung überkompensiert). Das Natrium salicylicum wirkt also peripher steigernd auf den Stoffwechsel.

b) Antipyrin verändert die Temperatur nicht, ist also nach Ausschaltung des Zentrums unwirksam. Da es aber den „Muskeltonus" und die Atemfrequenz steigert, regt es die Motilität der Tiere an und führt dadurch öfters zu Temperatursteigerung.

c) Chinin bewirkt Temperatursenkung um 0,3 bis 2,05°, wenn kleine Dosen (0,12—0,16) verwendet wurden; bei höheren Dosen führt es zu Steigerung der Motilität und dann bleibt die Senkung der Temperatur aus, kehrt sich eventuell sogar ins Gegenteil.

d) Morphium setzt die Temperatur herab, doch besteht ein starker Unterschied zwischen nicht gelähmten, am Gehirn operierten und gelähmten, am Halsmark operierten Tieren; bei letzteren war die Senkung viel geringer. Die Temperatursenkung beruht also auf der Herabsetzung der Motilität.

Bei den folgenden Versuchen wurde nicht nur die Temperatur, sondern auch der respiratorische Stoffwechsel gemessen, so daß der Einfluß der temperaturverändernden Substanzen auf den Stoffwechsel unmittelbar zutage trat:

a) β-T verursacht hohes Fieber (42,1°!) und erhebliche Steigerung des Gesamtstoffwechsels. Das β-T wirkt also nicht nur zentral (wie Cloetta und Waser feststellten), sondern auch peripher steigernd auf die Wärmebildung ein. Diese Steigerung ist nicht bloß auf Glykogenzerfall zurückzuführen, da die Fieberwirkung des β-T auch bei glykogenfreien Tieren besteht (Ott und Scott); es handelt sich also um Steigerung des gesamten Stoffumsatzes durch Einwirkung auf den peripheren Sympathikus.

(Die negativen Befunde von Ott und Scott sowie Citron und Leschke sind durch zu niedere Außentemperatur bzw. zu früh nach der Operation angestellte Versuche zu erklären.)

b) Natrium salicylicum bewirkt ebenfalls Steigerung des respiratorischen Stoffwechsels, aber nicht so stark wie β-T.

Hinsichtlich des Adrenalins kam Isenschmid zu keinen bindenden Resultaten; es bewirkte keine Änderung der Temperatur und des Stoffwechsels, doch glaubt Isenschmid zu niedere Dosen verwendet zu haben.

c) Kokain und Koffein steigerten die Temperatur, doch war die Hyperthermie möglicherweise durch periphere Wirkung auf die Vasomotoren, also verminderte Wärmeabgabe bedingt, da bei Anwendung dieser Substanzen keine Respirationsversuche ausgeführt wurden.

d) Infektion mit Schweinerotlauf brachte im Gegensatz zu den Kontrolltieren keine Steigerung der Temperatur hervor. Über den Einfluß der Infektionen auf den Stoffwechsel ist später zu berichten.

Ebenso konnten Citron und Leschke zeigen, daß nach Ausschaltung des Wärmezentrums Infektionen mit verschiedenen Erregern (Trypanosomen, Staphylokokken) und die Injektion von Anaphylatoxin nicht mehr zu Temperatursteigerung führt.

Damit war der für die Pathologie sehr wichtige Beweis erbracht, daß das infektiöse Fieber nur durch Reizung des Wärmezentrums zustande kommt.

Den Angriffspunkt des Adrenalins konnten Waser und Hashimoto feststellen. Die Temperatursteigerung durch Adrenalin kommt sowohl zentral ($^1/_{15}$ mg intrazerebral injiziert, Waser), als auch peripher zustande; denn Hashimoto konnte zeigen, daß Erwärmung des Temperaturzentrums (an sich ein antipyretischer Reiz) ohne wesentlichen Einfluß auf das durch subkutane Injektion hervorgerufene Adrenalinfieber ist. Die periphere Wirkung des Adrenalins erstreckt sich nach Asher auf die neuroplasmatische Zwischensubstanz und besteht in der Verstärkung der sympathischen (also wärmebildenden) Innervation. Die Temperatursteigerung nach Adrenalininjektion dürfte durch gesteigerte Wärmebildung und nicht durch verminderte Wärmeabgabe (Vasokonstriktion) bedingt sein.

Die Injektion von Schilddrüsen- oder Thymusextrakt (Leo Adler) bewirkt bei winterschlafenden Igeln Temperaturanstieg auch dann, wenn die zentrale Wärmeregulation ausgeschaltet oder wenn die peripheren erregenden Sympathikusendigungen durch Ergotoxin gelähmt werden sowie bei Kombination beider Ausschaltungen. Die Schilddrüsen- und Thymusextrakte greifen also weder am Wärmezentrum noch am peripheren Sympathikus, sondern an den Orten der Wärmebildung selbst an und steigern die Oxydationsprozesse. In gleichem Sinne sprechen auch die Versuche Mansfelds am isolierten überlebenden Herzen.

Die temperatursenkende Wirkung des Pituitrins ist zentral bedingt; denn nach Döblin und Fleischmann genügen intrazerebral oder intraventrikulär 1–2 Tropfen, während subkutan oder intravenös 2,0–2,5 ccm der gleichen Lösung zur Herbeiführung des Temperatursturzes nötig sind. (Im Gegensatz hierzu ist die Wirkung des Pituitrins auf die Diurese sowie auf die Lymphbildung eine periphere, wie Oehme und E. Meyer gezeigt haben, vgl. im folgenden die Ausführungen über den Wasserhaushalt.)

Von den fiebererzeugenden Stoffen greifen also:

1. Am Temperaturzentrum selbst an: die Gifte der Infektionserreger, die anaphylaktischen Gifte und vermutlich auch die Abbauprodukte des körpereigenen Eiweißes, das β-T, Adrenalin.

2. Gleichzeitig am peripheren Sympathikus: β-T und Adrenalin (stoffwechselsteigernd), Koffein und Kokain (ob durch Vasokonstriktion oder Stoffwechselsteigerung wirkend, ist noch nicht entschieden).

3. An den Orten der Wärmebildung selbst: Extrakte der Schilddrüse und der Thymus, Natrium salicylicum (stoffwechselsteigernd).

Von den temperatursenkenden Stoffen greifen

1. am Zentrum selbst an: Antipyrin und die anderen „spezifischen Narkotika" des Temperaturzentrums, vermutlich auch die Erreger des parasympathischen Kühlzentrums (die bulbären Krampfgifte); ferner Pituitrin.

2. Am peripheren vegetativen System:

a) Lähmung der sympathischen Endigungen: Wirkung des Ergotoxins auf die Temperatur bei ausgeschalteter zentraler Regulation noch nicht untersucht; beim normalen Tier ohne Einfluß auf die Körpertemperatur (Döblin und Fleischmann).

b) Periphere Erregung der parasympathischen Nerven ebenfalls noch nicht untersucht.

3. An den Orten der Wärmebildung selbst: Chinin setzt die Oxydationsprozesse in den Körperzellen herab.

Daß die thermokinetischen Stoffe an verschiedenen Punkten des Wärmeregulationssystems angreifen, geht auch aus der Wirkungsart verschiedener Kombinationen dieser Stoffe hervor.

Indifferente Kombinationen. Die erwärmende Wirkung von Schilddrüsenextrakten bei winterschlafenden Tieren wird nach Adler weder durch Antipyrin noch durch Ergotoxin aufgehoben.

Nach Döblin und Fleischmann beeinflußt Nikotin das Kochsalz- und Wärmestichfieber nicht. Das Nikotin steigert an sich die Temperatur sehr stark; sein Angriffspunkt ist unbekannt, dürfte aber nicht am Zentrum

zu suchen sein, da es die Umschaltstelle zwischen prä- und postganglionärem Neuron lähmt (Langley).

Antagonistische Kombinationen. Die Wirkung des Schilddrüsenextrakts wird durch das ebenfalls ganz peripher angreifende Chinin aufgehoben (Adler). Das (zentral bedingte) Kochsalzfieber wird nach Freund durch Narkotika in nicht narkotisierenden Dosen verhindert (Morphium, Chloralhydrat, ebenfalls zentral angreifend), ebenso durch Pilokarpin (zentrale Reizung des Kühlzentrums) und Cholin (Lähmung des sympathischen Systems), sowie durch Chlorkalzium. Das Adrenalinfieber wird ebenfalls durch Chlorkalzium gehemmt.

Nach Döblin und Fleischmann wird das Kochsalz- und Adrenalinfieber durch Ergotoxin unterdrückt, ebenso durch Pituitrin.

Das Adrenalinfieber wird durch Morphium gehemmt, was deshalb verständlich ist, weil das Adrenalinfieber zum Teil zentral bedingt ist.

Aus diesen Versuchen geht meines Erachtens hervor, daß zwei antagonistische Reize sich aufheben, wenn sie an gleicher Stelle angreifen; greifen sie an verschiedenen Punkten an, dann ist für den Effekt derjenige Reiz ausschlaggebend, dessen Angriffspunkt den Erfolgsorganen näher liegt. Umgekehrt läßt sich aus dem Reizeffekt schließen, wo der noch unbekannte Angriffspunkt eines Reizes liegt, der gleichzeitig mit einem schon bekannten antagonistischen Reiz angewendet wird.

Klinische Beobachtungen.

Die Anatomie des Temperaturzentrums, der efferenten Bahnen und der Erfolgsorgane läßt schon a priori einige Schlüsse über die Möglichkeit von Temperaturveränderungen durch pathologische Prozesse zu. Bei der engen räumlichen Begrenztheit des Zentrums kann ein Erkrankungsherd im Zwischenhirn oder der Nachbarschaft natürlich sehr leicht zu „zerebraler Temperaturstörung“ führen. Zunächst kann in Analogie mit den Tierversuchen vermutet werden, daß das infektiöse Fieber auch beim Menschen durch Reizung des Wärmezentrums und nicht etwa durch eine toxische Wirkung unmittelbar auf die Körperzellen zustande kommt. Die infektiös-toxische Reizung des Wärmezentrums ist in den weitaus meisten Fällen die Ursache für das Fieber, und man hat bei der Aufklärung eines fieberhaften Zustandes stets zunächst an infektiöse Ursachen zu denken; doch kommen auch Temperaturveränderungen durch andersartige Einwirkungen auf das Zwischenhirn vor. Psychische Vorgänge können ebensogut, wie sie die vegetativen Vasomotoren-Schweiß-Piloerrektoren- und andere Zentren beeinflussen, auch die Temperaturzentren des Zwischenhirns erregen. Das Fieber vor Operationen dürfte auf psychische Erregungen zu beziehen sein. Organische Gehirnkrankheiten können ohne Infektion zu Fieber führen. So erwähnt Volland, daß nach der operativen Entfernung einer Stirnhirnzyste, die bis in den vorderen Teil des Corp. striat. reichte, Fieber auftrat (17 Tage post op. Exitus, keinerlei meningitische Erscheinungen bei der Autopsie). Fedor Krause beschreibt Fieber nach Operationen am Gehirn (z. B. bei Entfernung eines Tumors, der zur Hemianopsie geführt hatte); Mammele schildert einen Fall von habitueller Hyperthermie bei Sklerose der Stammganglien. Die Autopsie zeigte gliöse Verhärtung der Stammganglien, besonders des Thalamus; das Fieber war nur durch Opium,

aber nicht durch die üblichen Antipyretika zu beeinflussen. Reichardt weist auf das Vorkommen von Anomalieen der Temperatur und des Stoffwechsels bei Geisteskranken hin (Mästungsperioden bezw. Marasmus bei der progressiven Paralyse, Neigung zu Hyperthermie trotz des Marasmus; bei Katatonie „primäre Abmagerung", Neigung zu hohem Fieber). Er führt diese Störungen wohl mit Recht auf Erkrankung der vegetativen Zentra zurück. Außerdem stellt er fest, daß Liquorüberdruck zu Fieber führen kann; nach einer Beobachtung Jamins kann Hydrocephalus internus auch zu Temperatursenkung führen, nach Lumbalpunktion stieg die Temperatur vorübergehend wieder zur Norm an. Glaser gibt an, daß eine Blutung in die Gehirnventrikel ohne Zerstörnug der Gehirnsubstanz (Autopsie) Fieber verursachte, solange die Blutung zunahm und zu akuter Dehnung der Ventrikel führte. Diese Beispiele könnten natürlich noch leicht vermehrt werden.

Die efferenten Bahnen der Wärmeregulation gehen bald nach ihrem Austritt aus dem Gehirn weit auseinander und müssen dann, wie die experimentellen Ausschaltungen zeigen, an mehreren Punkten gleichzeitig unterbrochen werden, falls eine Störung der Wärmeregulation zustande kommen soll. Lokalisierte Erkrankungen können aus diesem Grunde an den efferenten Bahnen keine Veränderungen der Körpertemperatur mehr erzeugen. Es gibt jedoch Fälle, bei denen aus unbekannten (innersekretorischen?) Ursachen das Gleichgewicht zwischen sympathischem und parasympathischem System gestört ist und auf diese Weise die Wärmeregulation leidet. So gibt Döblin an, daß bei einem 20jährigen Mädchen auf $^1/_2$ mg Adrenalin oder $^1/_2$ mg Atropin Schüttelfrost und Temperatursteigerung um 2° eintrat. Hier handelte es sich wohl um Übererregbarkeit des sympathischen Teiles der Wärmeregulation.

Cawadias beschreibt kontinuierliches Fieber ohne jede nachweisbare Infektion (insbesondere Tuberkulose) mit Störungen der inneren Sekretion und des vegetativen Apparates (Pulsveränderungen, vasomotorische Störungen, intensive Adrenalin- und fehlende Atropinreaktion, also ebenfalls sympathische Übererregbarkeit).

Die Erfolgsorgane der Wärmeregulation dürften nie in solchem Umfange durch Erkrankung geschädigt sein, daß eine Störung der Wärmeregulation eintritt. Es würde schon vorher der Tod aus anderen Ursachen eintreten. Dagegen kann es durch Erkrankungen innersekretorischer Drüsen zu Temperaturveränderungen kommen, weil die inneren Sekrete an mehreren Organen und vor allen Dingen am ganzen vegetativen System wirksam sind (vgl. S. 174).

Vegetatives Nervensystem und Stoffwechsel.

I. Der Stoffwechsel in Abhängigkeit von der Wärmeregulation und im Fieber.

Dem Zellstoffwechsel fließen unter normalen Bedingungen Impulse vom zerebrospinalen und vegetativen Nervensystem gleichzeitig zu. Es ist von vornherein zu erwarten, daß die vegetative Innervation (Zwischenhirnzentra → vegetative Bahnen → innere Organe, insbesondere die großen Drüsen des Abdomens) andere Stoffwechselvorgänge auslöst als die zerebrospinale (motori-

sche Rindenfelder → Pyramidenbahn → quergestreifte Muskulatur). Diese Unterschiede treten jedoch erst bei gesteigerter Inanspruchnahme eines der beiden Systeme klar hervor; wichtige Fragen der Pathologie, z. B. die des Eiweißzerfalls im Fieber u. a. sind erst durch Berücksichtigung der Abhängigkeit des Stoffwechsels vom Nervensystem der Klärung näher gebracht worden.

Die **zerebrospinale Innervation** beherrscht die Tätigkeit der quergestreiften Muskulatur und führt zunächst nur zu gesteigertem Kohlehydratabbau; erst in zweiter Linie wird das Fett zur Zersetzung herangezogen. Dies gilt auch für die Leistung körperlicher Arbeit im Hungerzustand (Pettenkofer und Voit). Der Eiweißumsatz wird dagegen durch Muskelarbeit nicht gesteigert (Fick und Wislicenus u. a., zuletzt Kocher unter Fr. Müller).

Nach unseren heutigen Kenntnissen vermag der Muskel nicht direkt aus Fett oder Eiweiß kinetische Energie zu entwickeln, sondern nur aus Traubenzucker oder dessen Abbaustufen. Als solche kommen die „Dreikohlenstoffkörper", insbesondere Milchsäure und Brenztraubensäure in Betracht (vgl. das Stoffwechselschema S. 193).

Dabei scheint es zur Gewinnung kinetischer Energie nicht nötig zu sein, daß das Fett in Traubenzucker selbst verwandelt wird, denn die entsprechende Zuckermenge ist zu gering, um die durch Fettzersetzung geleistete Arbeit zu bestreiten (Abderhalden); entweder wird das Fett direkt von der Muskelzelle angegriffen, oder, was wahrscheinlicher ist, es genügt, wenn der Umbau des Fettes bis zu einem der genannten Dreikohlenstoffkörper geht.

Ähnlich, aber komplizierter liegen die Verhältnisse beim Eiweiß. Ein auffallend genau abgegrenzter Teil des Eiweißumsatzes entspricht dem sog. Stickstoffminimum des Harns. Siven hatte bereits 1901 beobachtet, daß durch nahezu stickstofffreie, aber Kohlenhydrate im Überfluß enthaltende Kost die Stickstoffausscheidung beim Menschen auf 2,5—3,0 g herabgedrückt werden kann. Landergren führte dieses N-Minimum auf Stoffe zurück, die für die Lebensprozesse absolut nötig sind. Rubner dagegen nahm an, daß das Stickstoffminimum auf die Abnützung von Körperzellen, die in einem bestimmten Verhältnis zum Gesamtumsatz stehe, zu beziehen sei. Daher die Bezeichnung „Abnützungsquote". Fr. Müller konnte jedoch diese Auffassung widerlegen und den Beweis erbringen, daß das Stickstoffminimum aus der Bildung und dem Abbau unbedingt lebensnotwendiger, aus dem Eiweiß stammender Substanzen herzuleiten ist. Zu diesen gehören die Produkte der inneren Sekretion (Thyroxin, Adrenalin), ferner das Taurin, Kreatin, Fermente, Vitamine, also Stoffe mit spezifischer biologischer Wirkung, welche durch andere Stoffe nicht ersetzt werden können. Von den zugrunde gegangenen Zellen dagegen erscheinen nur die Abbauprodukte der Kerne als endogene Harnsäure im Urin, während das Protoplasma wieder assimiliert wird.

Der andere Teil des Eiweißumsatzes dient zur Gewinnung von Energie (Wärme und Arbeit); er kann durch andere Nahrungsstoffe ersetzt werden. Am besten sind als Eiweißsparer geeignet die leichtverbrennlichen Kohlenhydrate, weniger die Fette. Es gelingt, den energetischen Teil des Eiweißumsatzes durch reichliche Kohlehydratzufuhr völlig auszuschalten und so den Eiweißumsatz auf das Stickstoffminimum zu reduzieren. Der energetische Teil des Eiweißumsatzes hat nun gegenüber den anderen Nahrungsstoffen folgende Besonderheiten:

Bei ausschließlicher Eiweißnahrung kann zwar viel Muskelarbeit geleistet werden (Pflüger), aber höchstwahrscheinlich erst nach Umwandlung des Eiweißes in Traubenzucker oder in die obengenannten Zwischenprodukte der Dreikohlenstoffreihe. Erst diese sind für die Muskelzelle angreifbar; dagegen sind die zunächst entstehenden Substanzen (Aminosäuren → α — Ketonsäuren → Fettsäuren) nicht unmittelbar zur Gewinnung kinetischer Energie geeignet; sie sind sauerstoffärmer als der Traubenzucker und werden unter Wärmeentwicklung erst oxydiert (F. Müller). Dies geht aus der „spezifisch dynamischen Wirkung" des Eiweißes (Rubner) bei überreichlicher Eiweißzufuhr hervor. Das mit der Nahrung aufgenommene Eiweiß wird in vollem Umfange resorbiert, kann aber nur in sehr geringer Menge gespeichert werden. Eine Anhäufung von gelöstem Eiweiß oder gar von Aminosäuren in Blut würde zu schweren Störungen führen; da aber normalerweise die Nieren kein Eiweiß ausscheiden und Aminosäuren anscheinend nur langsam, so kann sich der Körper von einer überflüssigen Eiweißzufuhr nur durch Verbrennung des Eiweißes befreien. Die Aminosäuren werden also „zwangsmäßig" oxydiert, was zu einer Steigerung der Verbrennungen bis zu 60% führen kann (Rubner). Es ist nun von besonderem Interesse, daß dieser gesteigerte Abbau von Eiweiß nur zu einer Mehrproduktion von Wärme führt, aber nicht zur Gewinnung von kinetischer Energie verwendet werden kann (Rubner). Daraus folgt, daß die Oxydation der Aminosäuren „in Organen vor sich geht, welche mit der Muskelarbeit nichts zu tun haben, also vielleicht in den Unterleibsorganen" (F. Müller), und daß die Muskelzellen die zunächst entstehenden Abbauprodukte der Aminosäuren nicht angreifen können. Zu diesen von der Muskulatur nicht angreifbaren Produkten des Eiweißabbaues gehören diejenigen Aminosäuren, welche über die Azetonkörper abgebaut werden, sowie die zuckerbildenden Amidosäuren, bevor sie das Stadium der Dreikohlenstoffkörper erreicht haben; erst von hier ab liefert das Eiweiß kinetische Energie, vorher aber nur Wärme. Man hat also im Eiweißstoffwechsel drei große Bahnen zu unterscheiden (vgl. das Stoffwechselschema S. 193).

1. Aminosäuren, aus welchen die lebensnotwendigen, spezifisch wirkenden Stoffe der inneren Sekretion und anderer Prozesse gebildet werden. Ihr Umsatz bedingt zusammen mit der endogenen Harnsäure das N-Minimum des Urins.

2. Aminosäuren, welche über die Azetonkörper abgebaut werden. Sie liefern nur Wärme, aber keine kinetische Energie.

3. Aminosäuren, welche in Zucker verwandelt werden können. Sie liefern während der ersten Abbaustadien nur Wärme, vom Stadium der Dreikohlenstoffkörper an auch kinetische Energie.

Auf Grund dieser Tatsachen ist es verständlich, daß der Eiweißumsatz nicht unmittelbar bei der Muskeltätigkeit gesteigert wird. Dies gilt auch für die ausschließliche Eiweißernährung; hierbei wird fortwährend Glykogen und Fett aus dem Eiweiß gebildet und bei genügender Zufuhr auch in beträchtlicher Menge aufgespeichert (wie bei gemischter Kost); zur Leistung von kinetischer Energie werden die bereits vorher aus dem Eiweiß angelegten Kohlenhydratdepots verwendet.

Das wesentliche Ziel der zerebrospinalen Innervation ist also die Gewinnung kinetischer Energie auf Kosten der Kohlehydrate und Fette; nur in der Not, d. h. wenn die übrigen Vorräte erschöpft sind und also der Hungerzustand

bereits weit vorgeschritten ist, findet zur Bestreitung kinetischer Energie eine beschleunigte Umwandlung von Eiweiß in Zucker und damit eine Steigerung des Eiweißumsatzes statt.

Die vegetative Innervation zeigt demgegenüber ein grundsätzlich anderes Verhalten. Im allgemeinen führt die sympathische Innervation zum Abbau, zu Oxydationsprozessen und Wärmebildung (sympathisches Wärmezentrum vgl. S. 163), die parasympathische Innervation zu Synthesen und Wärmeverbrauch (parasympathisches Kühlzentrum). Die Steigerung der sympathischen Innervation betrifft bei leichteren Graden zwar zunächst ebenfalls den Kohlehydratstoffwechsel, greift aber im Gegensatz zur zerebrospinalen Innervation sehr leicht und ohne Rücksicht auf den Energiebedarf auf den Eiweißumsatz über.

Das Hauptziel der normalen vegetativen Innervation des Stoffwechsels ist die Aufrechterhaltung der normalen Körpertemperatur, die normale Wärmeregulation, das Hauptziel der gesteigerten vegetativen Innervation ist die Aufrechterhaltung der normalen Körpertemperatur gegenüber abnormen Wärmeverlusten, sowie die Herstellung und Erhaltung der erhöhten Körpertemperatur, d. i. die Wärmeregulation im Fieber. Oder kurz gesagt: das zerebrospinale Nervensystem wirkt hinsichtlich des Stoffwechsels kinetisch, das vegetative System wärmeregulatorisch.

Die normale Wärmeregulation und der Stoffwechsel.

Daß vermehrte Wärmeabgabe infolge niedriger Außentemperatur zu Steigerung der Oxydationen führt, hat Rubner nachgewiesen. Die Kohlensäureausscheidung ist bei 2° Außentemperatur um 50% größer als bei 40°; zwischen 15 und 30° bestehen keine deutlichen Differenzen, innerhalb dieses Temperaturintervalles wird also physikalisch reguliert. Die Steigerung der Oxydationen findet zunächst auf Kosten des Fettes und der Kohlehydrate statt; erst „bei gewaltsam durchgeführter Abkühlung, also überwundener Regulation wird auch der Eiweißbestand angegriffen“ (Voit). Auch im Hunger wird zuerst das Glykogen, nach dessen Verbrauch hauptsächlich das Fett zersetzt. Bis zu 90% der freiwerdenden Kalorien können dem Fett entstammen (Rubner). Anstatt durch kühle Außentemperatur können die Oxydationen auch durch andere Einwirkungen, welche die Wärmeabgabe steigern, in die Höhe getrieben werden; so zeigten Freund und Grafe, daß nach der Dorsalmarkdurchschneidung (wodurch die physikalische Wärmeregulation vom Zentrum abgetrennt ist und die Blutgefäße der Haut sich erweitern, vgl. S. 155) sowie nach Rasieren der Haut der respiratorische Stoffwechsel des Kaninchens stark in die Höhe geht. Diese Autoren führten auch den Nachweis, daß die Größe der Oxydationen bei wechselnder Außentemperatur vom Nervensystem reguliert wird. Schalteten sie durch Halsmarkdurchschneidung die zentrale Wärmeregulation aus, so fehlte die regulatorische Beeinflussung des Stoffwechsels: bei erhöhter Außentemperatur stiegen die Oxydationen, bei erniedrigter fielen sie. Der Stoffwechsel verhielt sich also entgegengesetzt wie bei erhaltener Wärmeregulation.

Die Wärmeregulation im Fieber und der Stoffwechsel.

Direkte Bestimmungen vermittels des Kalorimeters sowie indirekte Bestimmungen vermittels des respiratorischen Stoffwechsels haben ergeben,

daß im Fieber die Wärmeproduktion erhöht ist. Durchschnittlich sind nach Krehl die Verbrennungen um 20—30%, im Anfange schwerer fieberhafter Infektionen bei kräftigen jüngeren Leuten bis um 60% gesteigert. Während des Fieberanstiegs braucht die Wärmebildung noch nicht erhöht zu sein (Kraus), während des Fieberabfalls wird sie rasch auf die Norm herabgesetzt.

Es gibt jedoch auch fieberhafte Zustände ohne Steigerung der Verbrennungen. So ist nach Rahel Hirsch der Stoffwechsel im anaphylaktischen Fieber herabgesetzt, nach F. Pick ebenso im „fièvre intermittente hépatique". Nach R. Hirsch ist es ferner beim Trypanosomenfieber des Hundes möglich, die Zersetzungen durch Chinin auf die Norm herabzudrücken (positive N- und C-Bilanz), ohne daß das Fieber verschwindet [1]). Daß im infektiösen Fieber die Verbrennungen nicht gesteigert sind, wenn vorher die Schilddrüse entfernt wurde, glaubt Mansfeld bewiesen zu haben. Doch sind seine Versuche nicht absolut überzeugend.

Leschke und Schneider haben beobachtet, daß Stichverletzungen des Zwischenhirns nur dann zu Steigerung der Verbrennungen führen, wenn sie Fieber verursachen. Es gibt jedoch bei Infektionskrankheiten Zustände, in denen der Stoffwechsel erhöht ist, ohne daß Fieber besteht. So erwähnt Grafe, daß schwere Tuberkulosen trotz normaler Temperatur mit gesteigertem respiratorischem Stoffwechsel verlaufen können. Hier ist die Wärmeabgabe erhöht, denn sonst müßte Fieber vorhanden sein. Diese Beobachtungen sprechen also nur scheinbar für eine Unabhängigkeit von Temperatur und Stoffwechsel. In Wirklichkeit sind die Zentren für die Wärmeregulation und für den Stoffwechsel innig verknüpft; die Zentren für die chemische Wärmeregulation üben ihre Wirkung ja nur vermittels der Stoffwechselzentren aus, sind also diesen übergeordnet. Nur die Zentren der physikalischen Wärmeregulation sind nicht unmittelbar mit den Stoffwechselzentren verbunden; sie sind den Zentren der Vasomotoren, der Schweißbildung und der Atmung übergeordnet. Es ist infolgedessen möglich, daß ohne Steigerung der Wärmebildung lediglich durch verminderte Wärmeabgabe Fieber zustande kommt (anaphylaktisches Fieber, Trypanosomenfieber unter Chininwirkung). Doch sind dies Ausnahmen.

Von Interesse ist, daß der Stickstoffumsatz bei fieberfreier, schwerer Tuberkulose trotz Steigerung der Gesamtverbrennungen erniedrigt sein kann (Grafe); dies ist ein auffallender Gegensatz zu dem gesteigerten Eiweißzerfall, der sonst bei Infektionen besteht. Der Organismus kann also im Laufe länger dauernder Infektionen die Fähigkeit gewinnen, sein Eiweiß einzusparen — vermutlich durch Wieder-in-Aktion-treten des parasympathischen Eiweißzentrums mit hemmender Wirkung auf den Eiweißzerfall (vgl. S. 197).

Das Verhalten der einzelnen Nahrungsstoffe im Fieber.

Die **Kohlehydrate** werden sehr rasch und vermutlich zuerst in die vermehrten Oxydationen einbezogen. Das Leberglykogen nimmt im Fieber stark

[1]) Die Temperaturtabellen dieser Arbeit enthalten zwar, wie Freund bereits hervorhob, einige Widersprüche; wenn man aber die Chininperioden im ganzen berücksichtigt, ist der obige Schluß doch gerechtfertigt. Dagegen sind die indirekten Kalorienberechnungen, die daraus abgeleitete Berechnung der Kohlensäureausschwemmung und die Wasserbilanzen durchaus irrig. Es sind deshalb nur die direkt ermittelten Ergebnisse dieser Arbeit verwertbar.

ab oder schwindet ganz (Manassein), ebenso nach dem Wärmestich (Richter, Hirsch und Rolly). Die aseptischen Fieberreize wirken nur beim gut genährten Tier und müssen demnach zu den schwächeren Reizen für das Wärmezentrum gerechnet werden. Hierher gehören die Albumosen (Krehl und Matthes), Kochsalz (Freund), der Wärmestich (Rolly), das Adrenalin (Freund), Kälteeinwirkung auf das Corpus striatum (Hashimoto). Da Rolly fand, daß die Leber beim Wärmestich rasch glykogenarm wird und die höchste Temperatur unter allen Organen erreicht, während die Stickstoffausscheidung im Harn nicht gesteigert war, vermutete er, daß das aseptische Fieber nur durch Glykogenzerfall zustande kommt. Dies ist aber nicht richtig; denn Schultze u. a. fanden beim Wärmestich auch die Stickstoffausscheidung vermehrt, ebenso Freund und Grafe beim Kochsalzfieber. Es wird also auch das Eiweißdepot der Leber angegriffen (vgl. Eiweißumsatz beim Fieber). Doch ist die Steigerung des Eiweißzerfalls beim aseptischen Fieber nicht so stark ausgeprägt wie beim infektiösen und das aseptische Fieber kommt vorwiegend durch Glykogenzerfall zustande. Auf jeden Fall führen die schwachen Fieberreize nur bei gefülltem Glykogen- und Eiweißdepot der Leber zu Temperatursteigerung; sie sind beim Hungertier nicht oder nur schwach wirksam.

Auffallend ist, daß das Adrenalin trotz seiner starken Wirkung auf das sympathische Nervensystem nur ein schwaches Fiebermittel ist. Daraus ist zu entnehmen, daß es weniger auf die Wärme- und Stoffwechselzentren einwirkt als auf die Vasomotoren. Das β-T dagegen zeigt entgegengesetztes Verhalten.

Unbedingt erforderlich für die Entstehung von Fieber überhaupt ist der Kohlehydratgehalt des Organismus nicht; denn Freund und Marchand fanden, daß Hunde, deren Blutzucker durch Phloridzin fast völlig verschwunden war, keine Störung der Wärmeregulation zeigten, und Rolly stellte fest, daß Tiere auf Infektionen auch dann fieberten, wenn sie vorher durch Strychninkrämpfe ihr Glykogen eingebüßt hatten.

Die **Fette** beteiligen sich ebenfalls an der vermehrten Wärmebildung im Fieber. Das ist schon durch den Schwund des Fettpolsters wahrscheinlich gemacht, aber exakt bewiesen erst durch die Stoffwechselversuche von Stähelin und R. Hirsch. Diese fanden, daß die vermehrte Kohlenstoffausscheidung im Fieber größer ist als dem zersetzten Eiweiß, sowie den zugeführten Kohlehydraten und Fetten entspricht. Es muß also auch das Körperfett zur Steigerung der Wärmebildung benutzt worden sein.

Größere Mengen per os zugeführten Fettes scheinen dagegen im Fieber schwerer angreifbar zu sein als beim Normalen und dann zur Fettretention zu führen. Lusk sowie Coleman und Dubois vermuten dies, weil in ihren Versuchen die oft erstaunlich hohen respiratorischen Quotienten für eine geringe Fettverbrennung trotz der großen Fettzufuhr sprechen. Vielleicht erstreckt sich diese schwere Verbrennbarkeit nur auf das artfremde Nahrungsfett, welches in den Depots bekanntlich zunächst als solches abgelagert werden kann (Rosenfeld), während das körpereigene, völlig assimilierte Fett sehr leicht der fieberhaften Oxydation anheimfällt.

Der Eiweißstoffwechsel im Fieber. Der Stoffwechsel im Fieber ist bei allen schweren Infektionen durch eine auffallend hohe Stickstoffausscheidung gekennzeichnet. So einfach diese wichtige Tatsache festzustellen war (Vogel

1854, Traube 1855), so schwierig war es, ihre Ursache zu finden. Durch Stoffwechselversuche allein war dies überhaupt nicht möglich; trotzdem sollen die Stoffwechselversuche und die ihnen zugrunde gelegten Gesichtspunkte erwähnt werden, da sie eine wichtige Ergänzung zu der schließlich auf anderem Wege gefundenen Lösung des Problems bilden.

Nach Friedrich Müller u. a. bestehen folgende Möglichkeiten, den Eiweißstoffwechsel im Fieber aufzuklären:

1. Man kann die Beteiligung des Eiweißes an der Gesamtkalorienproduktion untersuchen. So hat Grafe festgestellt, daß das Eiweiß im Fieber ohne Nahrungsaufnahme 20% der Gesamtkalorien bestreitet, im Hunger ohne Fieber ebensoviel. Da die Gesamtkalorienproduktion im Fieber erhöht ist, soll lediglich aus diesem Grunde auch der Eiweißzerfall absolut erhöht sein. Das Fieber stellt also nach Grafes damaliger Auffassung einen quantitativ gesteigerten Hungerstoffwechsel dar; nur wenn die Beteiligung des Eiweißes auch relativ erhöht wäre, läge eine qualitative Änderung des Stoffwechsels, ein „toxogener Eiweißzerfall" im Fieber vor. Gegen diese Auffassung führt aber F. Müller mit Recht an, daß die Beteiligung des Eiweißes an der Gesamtwärmebildung „je nach dem Ernährungszustand, z. B. dem Fettreichtum sehr variabel ist, und zwar auch im Hunger. Es ist deshalb unsicher, diese Relation zur Basis zu nehmen". Außerdem mußte Grafe zugeben, daß bei sehr hohem Fieber die Eiweißzersetzung auch relativ (bis zu 30% der Gesamtoxydationen) gesteigert ist. Allein durch die hohe Temperatur ist dieser Eiweißzerfall nicht zu erklären, da künstliche Überhitzung des Menschen (Dampfbad) nicht zu gesteigertem Eiweißumsatz führt (Graham und Poulton).

2. Die Untersuchung des Stickstoffgleichgewichts. Nach Weber können fiebernde Tiere durch eine Kost, bei der normale Tiere sich im Stickstoffgleichgewicht befinden, nicht vor Stickstoffverlusten bewahrt werden. Diese vermehrte Eiweißzersetzung kann aber nach Grafe dadurch bedingt sein, daß die für den Normalzustand ausreichende Kost für das Fieber nicht genügte und infolgedessen eine Einschmelzung von Körpereiweiß nötig machte. Daß aber im Fieber eine besondere Steigerung des Eiweißumsatzes besteht, geht aus den Untersuchungen von Shaffer und Coleman hervor. Nur durch sehr reichliche Kost (60—80 Kalorien pro Kilogramm) läßt sich im Typhus Stickstoffgleichgewicht erzielen und das nur bei einer höheren Stickstoffzahl als bei normalen. Auch Grafe und Rolland konnten nur durch eine den Energiebedarf überschreitende Kalorienzufuhr (50 Kalorien pro Kilogramm) bei verschiedenen Fieberzuständen Stickstoffgleichgewicht mit normalem Stickstoffbedarf erzielen. Die Nahrung mußte hauptsächlich aus leicht resorbierbaren Kohlehydraten bestehen. Diese Versuche schließen trotz des erzielten Stickstoffgleichgewichtes eine besondere, für das Fieber charakteristische Steigerung des Eiweißzerfalls nicht aus; denn es könnte meines Erachtens diese Steigerung durch die überschüssig gereichten Kohlehydrate unterdrückt sein; vielleicht spielt hier die spezifisch dynamische Wirkung der Kohlehydrate eine hemmende Rolle. Selbst bei der Phosphorvergiftung, die zu starkem Protoplasmazerfall in der Leber führt, wird durch Kohlehydratzufuhr die Stickstoffausscheidung wesentlich eingeschränkt (Rettig). Außerdem wurden die Versuche nur bei Temperaturen unter 39,5° ausgeführt; hierbei kommt die für das Fieber spezifische Steigerung des Eiweißzerfalles nicht immer ausgeprägt zum

Vorschein. Auch können zeitweilige Retentionen von Stickstoff den gesteigerten Eiweißzerfall verdecken (Kocher).

3. Das Stickstoffminimum. Die Untersuchung, ob sich Fiebernde auf das gleiche Stickstoffminimum bringen lassen wie Gesunde, gibt den besten Maßstab dafür, ob im Fieber ein spezifischer, nicht durch die gesteigerten Gesamtoxydationen allein bedingter Eiweißzerfall besteht. Das Stickstoffminimum ist eine relativ scharf begrenzte Zahl und läßt sich nur bei fast stickstofffreier Kost erreichen, wodurch Stickstoffretentionen vermieden werden. Die entscheidenden Versuche hat Kocher unter F. Müller ausgeführt. Er fand zunächst, daß das N-Minimum unabhängig ist von der Größe der Gesamtoxydationen. Bei einem Marsch von 60 Kilometer war das Stickstoffminimum nur unwesentlich erhöht (es wurden dabei 5058 Kalorien vorwiegend aus Kohlehydraten und mit nur 1 g Stickstoff zugeführt). Damit war bewiesen, daß beim gesunden Menschen die Größe der Gesamtoxydationen nicht für die Eiweißverbrennung maßgebend ist. Weiterhin stellte Kocher fest, daß bei hochfiebernden Kranken trotz einer abundanten, ganz vorwiegend aus Kohlehydraten bestehenden Kost von 4000—6000 Kalorien pro Tag das Stickstoffminimum des Gesunden nicht zu erreichen war; die Stickstoffausscheidung bewegte sich im Fieber zwischen 13 und 22 g, erst nach der Entfieberung sank sie (bei gleicher Kost) auf 4—6 g herab. Damit war nachgewiesen, daß im Fieber eine Steigerung des Eiweißzerfalles vorliegt, welche nicht durch das gesteigerte Kalorienbedürfnis allein zu erklären ist; denn die Zufuhr an Kohlehydraten und Fett hätte dem Kalorienbedürfnis genügt.

Auch Grafe wies nach, daß die Stickstoffausscheidung des Menschen im Fieber nicht auf das Minimum des Gesunden herabgedrückt werden kann, wenn sich auch eine Senkung durch reichliche Kohlehydratzufuhr erzielen läßt. Er glaubt, das negative Ergebnis darauf zurückführen zu können, daß es beim Menschen nicht möglich ist, Kohlehydrate in genügender, den Kalorienbedarf weit übersteigender Menge zuzuführen. Beim Kaninchen ist es dagegen möglich, 150—160% des Hungerbedarfes an Kohlehydraten zuzuführen und dadurch auch im Fieber das Stickstoffminimum des normalen Zustandes zu erreichen. Durch eine derart abundante Kohlehydratzufuhr kann aber, wie schon erwähnt, die Eiweißzersetzung gewaltsam hintangehalten werden, so daß die für das Fieber spezifische Steigerung des Eiweißzerfalls verdeckt wird. Vielleicht besitzt das Kaninchen als reiner Herbivore auch Sparvorrichtungen für den Eiweißverbrauch, die dem Menschen fehlen.

Aus all den genannten Versuchen geht hervor, daß im Fieber eine besondere Steigerung des Eiweißumsatzes besteht. Zum Teil dürfte dieser pathologische Eiweißzerfall auf mangelhafte Zufuhr anderer Nahrungsstoffe, also Inanition und auf das gleichzeitig gesteigerte Kalorienbedürfnis zurückzuführen sein, wie Grafe angenommen hat. Doch genügt diese Erklärung nicht; denn trotz überreichlicher Kalorienzufuhr (sogar wenn sie vorwiegend in Kohlehydraten besteht), gelingt es nicht, den Eiweißumsatz so weit zu reduzieren, wie es beim Normalen mit gleichem Kalorienbedürfnis möglich ist, nämlich auf das Stickstoffminimum. Der Eiweißzerfall im Fieber steht also in keinem Verhältnis zum Gesamtkalorienbedarf; „es muß ein besonderes Moment vorliegen, welches die Steigerung des Eiweißzerfalls im Fieber verursacht“ (F. Müller).

Worin dieses besondere Moment liegt, wurde durch Freund und Grafe festgestellt. Freund und Grafe fanden, daß nach operativer Ausschaltung der zentralen Wärmeregulation bei Kaninchen und Hunden der Gesamtstoffwechsel meist in mäßigem Grade (etwa um 10—20%), nur in vereinzelten Fällen stärker erhöht ist, dagegen erfährt der Eiweißumsatz stets eine auffallende Steigerung; bei Kaninchen erreicht der Eiweißzerfall durchschnittlich 35—45%, selten bis 70% des Gesamtumsatzes, beim Hunde finden sich die gleichen Werte, so daß also die absolute Stickstoffausscheidung auf das Vierfache der Norm ansteigt. Im Gegensatz dazu beträgt die Beteiligung des Eiweißes am Gesamtstoffwechsel des Warmblüters in den ersten Hungertagen ungefähr 15% und geht später sogar noch weiter zurück.

Findet nun bei einem Tier nach Ausschaltung der zentralen Wärmeregulation eine tödliche Infektion statt (Trypanosomen, Bacillus suipestifer), so steigt die Gesamtkalorienproduktion und der Eiweißumsatz nicht weiter an; die Verbrennungen halten sich vielmehr auf dem gleichen, schon vor der Infektion durch die Operation allein gesteigerten Niveau.

Dagegen steigt natürlich beim nichtoperierten Kontrolltier nach der Infektion die Körpertemperatur, der Gesamtumsatz und die Eiweißverbrennung ganz erheblich. Im einzelnen wurde beobachtet, daß der Eiweißumsatz durch die Infektion allein beim Kaninchen nicht so groß ist als nach Ausschaltung der zentralen Wärmeregulation ohne Infektion, bei Hunden sind die Werte ungefähr gleich groß.

Aus diesen Beobachtungen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Es besteht ein zentral-nervöser Regulationsapparat, der die Intensität der Verbrennungen regelt. Da dieser Regulationsapparat seine Impulse durch die gleichen Bahnen zur Peripherie sendet wie die zentrale Wärmeregulation (beide werden durch die gleichen operativen Eingriffe von ihren Erfolgsorganen getrennt), muß er in das Zentrum für die chemische Wärmeregulation verlegt werden. Da nach seiner Ausschaltung die Verbrennungen, insbesondere die des Eiweißes stark in die Höhe gehen, muß seine normale Funktion in einer Hemmung der Gesamtkalorienproduktion und insbesondere der Eiweißzersetzung beruhen.

2. Infektionen bewirken nach Ausschaltung dieses Stoffwechselzentrums weder ein Ansteigen der Temperatur noch der Gesamtoxydationen, insbesondere kein Ansteigen des für das Fieber charakteristischen Eiweißumsatzes. Daraus geht hervor, daß der Eiweißumsatz im infektiösen Fieber nicht durch eine peripher, d. h. an den Körperzellen, sondern durch eine im Zwischenhirn angreifende Ursache gesteigert wird. Das Zwischenhirn wird durch den infektiös-toxischen Reiz so beeinflußt, daß es seine hemmende Wirkung auf den Eiweißumsatz nicht mehr geltend macht. Damit ist der Theorie des „toxogenen" Eiweißzerfalls in dem Sinne, daß die Toxine der Infektionserreger direkt das Protoplasma der Körperzellen zum Zerfall bringen, der Boden entzogen. Zum mindesten gilt dies für die geprüften Infektionserreger. Isenschmid beobachtete zwar, daß die Infektion mit Schweinerotlauf bei Kaninchen auch nach Ausschaltung der zentralen Wärmeregulation noch eine weitere Steigerung des Eiweißumsatzes mit sich brachte, doch schließt er hieraus nicht auf einen peripher bedingten toxischen Eiweißzerfall, sondern faßt die Steigerung des Eiweißzerfalls bei dem von ihm benützten kleinen Kaninchen als eine prämortale,

mit der Inanition zusammenhängende Erscheinung auf. Das gleiche hatte schon Pflüger bei hungernden, nicht infizierten Kaninchen beobachtet.

L. Hermanns hat bewiesen, daß der Eiweißstoffwechsel bei den verschiedenen Infektionen nicht nur gesteigert ist, sondern auch qualitative Differenzen aufweist; denn die Diazoreaktion ist beim Typhus durch ein Abbauprodukt des Tryptophans, bei der Tuberkulose durch ein Abbauprodukt des Tyrosins verursacht; dies beweist jedoch nicht, daß das betreffende Toxin an den Körperzellen selbst angreift; denn bei der Vielseitigkeit, mit der das zentrale Nervensystem den Stoffwechsel beeinflußt, ist es sehr wohl möglich, daß auch die qualitativen Eigentümlichkeiten des Fieberstoffwechsels primär durch zentralnervöse Vorgänge ausgelöst werden.

Es ist von Interesse, daß die Ausschaltung des Wärmezentrums durch kombinierte Antipyrin- und Morphiumgaben (Freund) ebenso zur Steigerung des Eiweißzerfalls führt wie die operative Ausschaltung. Diese Steigerung des Eiweißumsatzes tritt ein, obwohl sich die Tiere bei dem Versuch um 4—5° unterkühlen.

Nachdem feststeht, daß die Steigerung des Eiweißzerfalls im Fieber durch einen vom Zwischenhirn ausgehenden Reiz bedingt ist, fragt es sich, welches das Erfolgsorgan dieses Reizes ist. Man könnte daran denken, daß vom Zwischenhirn aus vegetative Impulse zur Schilddrüse geleitet werden, diese zu vermehrter Sekretion veranlassen und daß das Schilddrüsensekret in den verschiedenen Organen des Körpers den vermehrten Eiweißzerfall herbeiführt. Der starke Eiweißumsatz bei Überfunktion der Schilddrüse läßt dies als möglich erscheinen. Ob aber im Fieber eine solche Überfunktion der Schilddrüse besteht, ist noch nicht erwiesen (vgl. S. 175). Die Versuche Isenschmids zeigen zwar, daß die Schilddrüse eine gewisse Bedeutung für die chemische Wärmeregulation hat, doch ist die Fieberfähigkeit nach Exstirpation der Schilddrüse und sogar gleichzeitiger Dorsalmarkdurchschneidung erhalten. Dies spricht dafür, daß die Impulse für die gesteigerten Zersetzungen vom Temperaturzentrum direkt auf vegetativen Bahnen zu den Abdominalorganen verlaufen. Freund und Grafe nehmen deshalb an, daß der gesteigerte Eiweißzerfall durch einen nervösen Reiz herbeigeführt wird, der vom Wärmezentrum ausgeht und in der Leber angreift. Diese Annahme wird entschieden den bisher bekannten Tatsachen am besten gerecht. Hiefür spricht auch die Beobachtung von Bieling, Gottschalk und Isaac: parenterale Zufuhr artfremden Serums bewirkt beim Meerschweinchen verstärkten Eiweißabbau in der Leber (Zunahme des nichtkoagulablen Stickstoffs), besonders bei der 2. Injektion.

Wie ist es aber zu erklären, daß die Muskulatur während des Fiebers in hohem Grade eingeschmolzen werden kann? Es besteht bisher kein Anhaltspunkt dafür, daß die vegetative Innervation oder eine innersekretorische Drüse den Eiweißzerfall in der Muskulatur derartig zu steigern vermag. Da außerdem die wärmetopographischen Untersuchungen von C. Hirsch und Otfried Müller ergeben haben, daß die Muskulatur sich nicht an der erhöhten Wärmebildung im Fieber beteiligt (die Muskeln sind kühler als das Aortenblut), so muß man folgern, daß die Muskeln im Fieber ihr Eiweiß nur mobilisieren und auf dem Blutweg an die Leber abgeben. Hier findet der oxydative Abbau unter starker Wärmebildung statt. Dieser Eiweißtransport von einem weniger lebensnotwendigen Organ zu einem anderen, in gesteigerter Tätigkeit befindlichen

Organ ist nicht ohne Analogie. Beim laichenden Lachs findet, wie Miescher gezeigt hat, ebenfalls ein hochgradiger Schwund der Muskulatur statt, und zwar auf Kosten der Bildung von Keimzellen.

Die Einzelheiten der vegetativ-nervösen Regulation des Eiweißstoffwechsels sollen im folgenden Abschnitt besprochen werden; denn die Steigerung der Eiweißzersetzung im Fieber ist nur quantitativ von der normalen Regulation verschieden, stellt also gewissermaßen nur einen Spezialfall der Beeinflussung des Stoffwechsels durch das vegetative Nervensystem dar. Zur Charakterisierung des Fieberstoffwechsels war zunächst nur der Beweis zu erbringen, daß eine besondere Steigerung des Eiweißzerfalls vorliegt, und darauf hinzuweisen, daß diese durch einen vom Wärmezentrum ausgehenden Reiz in der Leber stattfindet.

Eine weitere Eigentümlichkeit des Fieberstoffwechsels ist die oft vorhandene **Neigung zur Retention von Kochsalz und Wasser.** Es ist möglich, daß diese auf einer Störung des Stoffaustausches zwischen Blut und Geweben (vgl. im folgenden den anorganischen Stoffwechsel) beruht und ebenfalls von den vegetativen Zentren beeinflußt ist. In schweren, langdauernden Fieberzuständen kann es zu einer Schädigung der Blutgefäßwände und so zu Ödemen kommen; auch wird in länger dauernden Fiebern der Verlust an organischem Material, den die Zellen erleiden, durch Aufnahme physiologischer Kochsalzlösung ersetzt (Krehl). Letztere Vorgänge haben natürlich mit dem vegetativen Nervensystem nichts zu tun.

Das Wesentliche des Fiebers besteht also kurz zusammengefaßt in folgendem: Das Fieber kommt durch eine Reizung des Wärmezentrums zustande. Als Reize wirken in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Substanzen bakterieller Herkunft, ferner Abbauprodukte des körpereigenen Eiweißes, noch seltener mechanische Momente (Druck durch Tumoren). Die Temperatursteigerung entsteht dadurch, daß vom Wärmezentrum aus die sympathischen Impulse zu den inneren Organen, insbesondere zur Leber verstärkt und auf diese Weise die Oxydationen gesteigert werden. Die Steigerung der Verbrennungen durch das vegetative Nervensystem ist im Gegensatz zur zerebrospinalen Innervation dadurch ausgezeichnet, daß sie ganz besonders den Eiweißzerfall betrifft. Die Steigerung der Temperatur ist ein Sekundärsymptom, eine Folge der gesteigerten Oxydationen, welche das Primärsymptom des infizierten Zustandes darstellen.

Vom „Organismusstandpunkt" betrachtet ist das Fieber zu den Abwehrmaßnahmen des homoiothermen Metazoenkörpers gegen eingedrungene artfremde Proteine zu rechnen. Auf jeden Fall verläuft die Überwindung von Infektionen fast stets unter Fieber. Das Wesentliche dabei ist, daß artfremdes Eiweiß parenteral in den Körper eindringt und zerstört, abgebaut wird. Dieser Abbau ist von einer Stickstoffausscheidung begleitet, welche den Stickstoffgehalt des zugeführten artfremden Eiweißes übertrifft (Friedemann und Isaac); durch die parenterale Verdauung artfremden Eiweißes wird also körpereigenes Eiweiß mitgerissen. Die Steigerung der Kalorienproduktion kann nicht der eigentliche biologische Sinn des Fiebers sein; denn diese wäre durch Zersetzung weniger wertvollen Materiales als des Eiweißes auch möglich. Die auffallende Steigerung des Eiweißzerfalles muß also einen besonderen Sinn haben. Vielleicht werden aus dem zerfallenden Körpereiweiß Fermente frei,

welche das eingedrungene Antigen zerstören, oder es werden nach der Ehrlichschen Theorie „Seitenketten" des Protoplasmas ins Blut abgestoßen, welche eine Bindung mit den bakteriellen Stoffen eingehen. Neben dem Eiweißzerfall muß aber auch die Temperatursteigerung eine Rolle spielen; denn durch Muskelarbeit ist eine viel größere Wärmebildung möglich als im infektiösen Fieber, ohne daß durch das Wärmezentrum die Körpertemperatur auf „ein höheres Niveau eingestellt wird". Vielleicht liegt die Bedeutung des Fiebers darin, daß eine mäßige Temperatursteigerung (bis 39°) die Abstoßung von sessilen Antikörpern ins Blut und die Tätigkeit der Leukozyten befördert (Leube).

II. Die vegetative Regulation des organischen Stoffwechsels ohne Abhängigkeit von der Wärmeregulation.

Erläuterung zum Stoffwechselschema S. 193.

Das Schema gibt einen Überblick über die wichtigsten Bahnen des organischen Stoffwechsels.

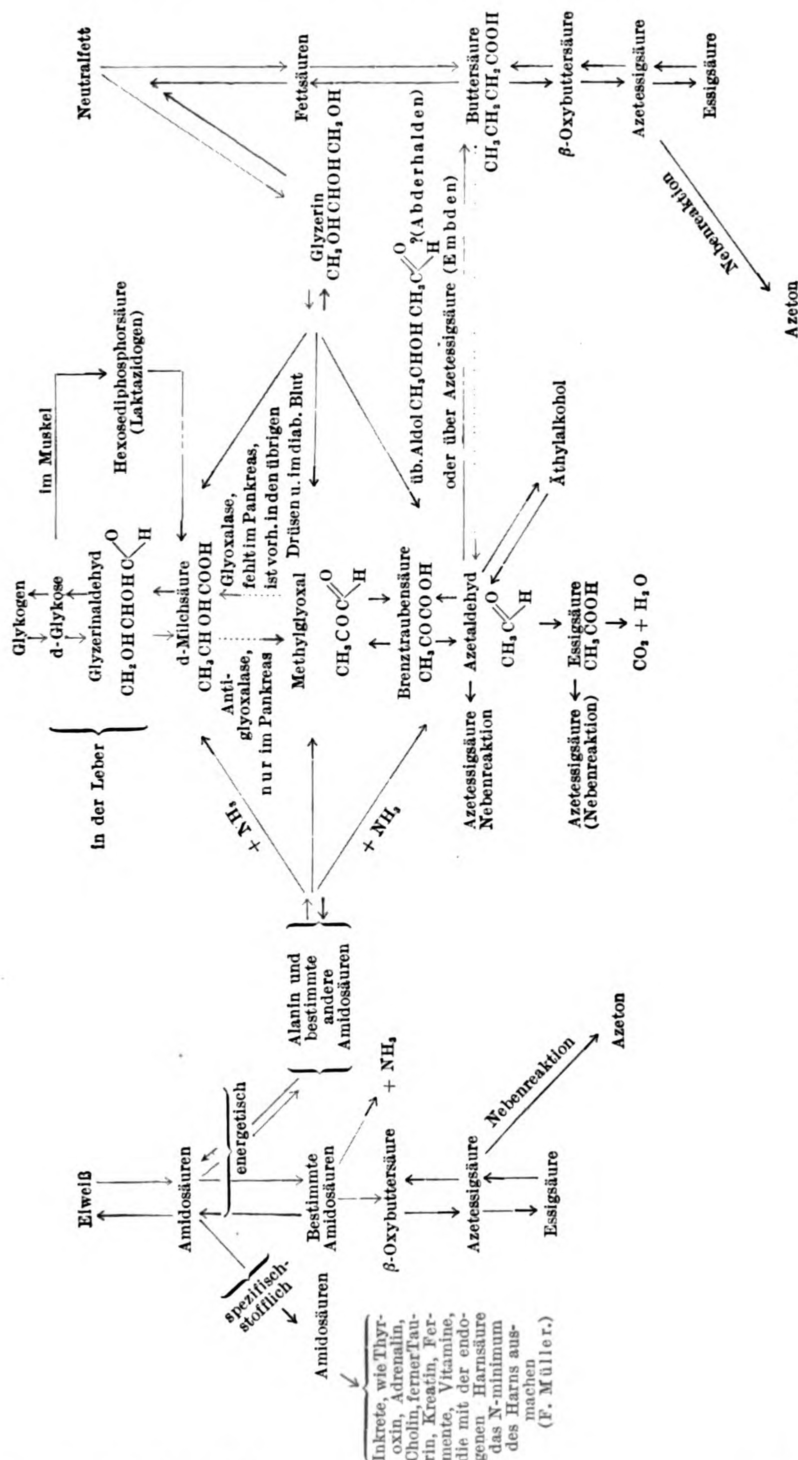
Der Eiweißstoffwechsel ist bereits auf S. 183 besprochen. Der Kohlehydratabbau ist mit seinen Zwischenprodukten hauptsächlich auf Grund der Arbeiten Embdens angegeben, nur ist in Berücksichtigung der Arbeiten Dakins das Methylglyoxal eingefügt. Die amerikanischen Autoren reihen das Methylglyoxal zwischen Glykose und Milchsäure ein; ich halte aber auf Grund der Untersuchungen über die Glyoxalase beim normalen und diabetischen Menschen sowie der Untersuchungen Embdens über das Konzentrationsverhältnis $\frac{\text{Zucker}}{\text{Milchsäure}}$ in der normalen und diabetischen Leber die Einreihung des Methylglyoxals zwischen Milchsäure und Brenztraubensäure für richtiger.

Der Fettabbau bedarf keiner weiteren Erklärung.

Die sympathischen Innervationen sind rot, die parasympathischen blau, noch unsichere Innervationen rot bezw. blau punktiert, Reaktionen, für die ein Nerveneinfluß nicht nachgewiesen ist, schwarz gezeichnet. Im ganzen führen die sympathischen Reaktionen zu Zuckerbildung aus Eiweiß, Glykogen und Fett sowie zu Oxydationsprozessen, die parasympathischen Innervationen zu Synthesen. Dies entspricht der Einleitung von exothermen Prozessen (Oxydationen) durch das wärmebildende sympathische System und der Einleitung von endothermen Prozessen (Synthesen) durch das wärmesparende parasympathische System.

Der Kohlehydratstoffwechsel.

Der Glykogenabbau. Der „Zuckerstich" in die Medulla oblongata bewirkt durch Glykogenabbau in der Leber Hyperglykämie und Glykosurie (Claude Bernard 1854); der Zuckerstich ist nur wirksam bei glykogenhaltiger Leber (F. W. Dock) und führt nur in der Leber, nicht in der Muskulatur zu Glykogenzerfall (Moos und Schiff). Hiermit stimmt überein, daß Reizung der vegetativen Muskelnerven keinen Glykogenabbau bewirkt (Ernst). Über den Verlauf der Reizleitung zur Leber geben folgende Versuche Aufschluß: Durchschneidung der Nervi vagi verhindert die Wirkung des Zuckerstichs nicht. Die Reizung des peripheren Vagusstumpfes ergibt keine Glykosurie, dagegen führt die Reizung des zentralen Stumpfes (aber nur, wenn oberhalb des Abgangs der



Stoffwechsel.

Lungenäste durchschnitten worden ist) zu starker Glykosurie (Claude Bernard). Die Durchschneidung der Nervi vagi und des Grenzstrangs am Halse hebt die Zuckerstichwirkung nicht auf, wohl aber die Durchschneidung beider Splanchnici (Eckhard). Der Zuckerstich ist unwirksam, wenn das Rückenmark über D_5 durchschnitten wird (Freund und Schlagintweit), er bleibt aber wirksam nach Resektion der Wurzeln von C_8 bis D_3 (Wertheimer und Battez).

Hieraus geht hervor, daß die Lungenäste des Nervus vagus dem Zuckerzentrum in der Medulla oblongata afferente Reize zuführen können. Vom Zentrum läuft der efferente Reiz auf sympathischen Bahnen die Medulla hinab bis zum Abgang der Wurzeln für die Splanchnici, durch die Splanchnici zur Leber.

Eine wichtige Rolle spielen bei der Wirkung des Zuckerstichs die Nebennieren. Parenterale Zufuhr von Adrenalin bewirkt Glykosurie (Blum 1901) und Glykogenabbau auch in der isolierten Leber (J. Bang, Pechstein u. a.). Ferner ist der Zuckerstich wirksam bei entnervter Leber, wenn nur eine Nebenniere intakte Innervation besitzt und Injektion von Adrenalin bewirkt bei durchtrenntem Plexus hepaticus ebenso Glykosurie wie bei intaktem Plexus hepaticus. Nach Exstirpation der Nebennieren bewirkt der Zuckerstich aber keine Glykosurie mehr (Mayer). Man könnte also vermuten, daß der Zuckerstich nur über die Nebennieren zur Wirkung kommt. Durch die Bestimmung des Blutzuckers wurde jedoch festgestellt, daß der Zuckerstich auch nach Entfernung der Nebennieren deutliche Hyperglykämie verursacht (Freund und Marchand), und ebenso wirkt die Reizung des zentralen Vagusstumpfes (Starkenstein).

Daraus folgt, daß der Reiz vom Zuckerzentrum auf sympathischen Bahnen direkt zur Leber gelangt, hier Glykogenabbau und Hyperglykämie zur Folge hat; er genügt aber nicht zur Herbeiführung von Glykosurie; durch den Zuckerstich werden jedoch gleichzeitig die Nebennieren zur Abgabe von Adrenalin angeregt (Kahn, Jarisch); dieses gelangt auf dem Blutweg zu den Sympathikusendigungen in der Leber und dürfte den stärkeren Reiz zum Glykogenabbau liefern, da Adrenalininjektion bei nervös-isolierter Leber zur Glykosurie führt, der Zuckerstich aber bei nervös-isolierten Nebennieren oder nach Exstirpation der Nebennieren nicht. Der vom Zuckerzentrum ausgehende Reiz ist also direkt nervös und gleichzeitig innersekretorisch wirksam.

Auffallend ist die Angabe, daß auch die parasympathisch erregenden Gifte wie Pilokarpin, Physostigmin und Cholin Hyperglykämie (Bornstein und Vogel) und zwar durch Glykogenabbau (Hornemann) verursachen. Dieser Befund ist vorläufig ungeklärt. Atropin ist an sich ohne Wirkung auf den Blutzucker, wirkt aber der Pilokarpinwirkung entgegen. An hiesiger Klinik konnte nach Pilokarpininjektion keine Steigerung, im Gegenteil geringe Senkung des Blutzuckers beobachtet werden. Auf jeden Fall sind noch weitere Nachprüfungen notwendig.

Der Glykogenaufbau. Vagusreizung bewirkt in der künstlich durchbluteten Schildkrötenleber Zunahme des Glykogens (Eiger). Das Pankreas war in diesen Versuchen ausgeschaltet.

Vagusreizung bewirkt aber auch Steigerung der inneren Sekretion des Pankreas (Asher und Corral) und Hypoglykämie. Pankreasexstrakte

verringern den Glykogenabbau in der Leber (de Meyer) und hemmen die Adrenalinwirkung bei Durchblutung der isolierten Hundeleber.

Also bewirkt die Reizung des Vagus auf zwei verschiedenen Wegen Glykogenaufbau in der Leber, nämlich direkt nervös und durch das innere Sekret des Pankreas.

Mit der feineren Lokalisation der vegetativen Zuckerzentren beschäftigen sich folgende Untersuchungen: Brugsch, Dresel und Lewy haben festgestellt, daß der Stich in den vorderen Teil des „vegetativen Oblongatakerns" Hypoglykämie (also Vagusreizung), der Stich in den hinteren Teil dieses Kerns Hyperglykämie und Glykosurie (also sympathische Reizung) bewirkt. Der „vegetative Oblongatakern" besteht also in seinem vorderen Teil aus parasympathischen, in seinem hinteren Teil aus sympathischen Elementen und darf deshalb nicht mehr als „viszeraler Vaguskern" bezeichnet werden.

Aschner hat gefunden, daß auch vom Zwischenhirn aus Glykosurie erzielt werden kann („Hypothalamus-Zuckerstich" durch Einstich in den Boden des 3. Ventrikels). Brugsch, Dresel und Lewy schließen aus der retrograden Degeneration, welche nach Verletzung des dorsalen Vaguskerns in bestimmten Ganglienzellen des Zwischenhirns auftritt, daß das Zuckerzentrum des Zwischenhirns im Nucleus periventricularis zu suchen ist. (Der von ihnen gemeinte Kern heißt eigentlich Nucleus paraventricularis und ist zuerst von Malone, später von Friedemann, Spiegel und Zweig beschrieben worden, zit. nach Greving und Pollak).

Nach Dresel und Lewy soll dem Zwischenhirnzentrum ein weiteres Zuckerzentrum im Globus pallidus übergeordnet sein. In diesem fanden sich bei vier Diabetikern schwere Degenerationen, während der Nucleus periventricularis frei von Veränderungen war. Anatomisch wäre die angenommene „Neuronenkette" vom Pallidum bis zum vegetativen Oblongatakern möglich. Faserzüge vom Pallidum zum Nucleus paraventricularis sind von Zweig bei einigen Vogelarten beschrieben, bei anderen Spezies aber noch nicht. Das Faserbündel H_2 kommt jedoch nicht in Betracht. Ob aber im Pallidum tatsächlich ein übergeordnetes Zuckerzentrum existiert, erscheint lediglich auf Grund der angeblichen Degenerationserscheinungen bei vier Diabetikern doch fraglich. Denn die Zellen der vegetativen Zentren färben sich schon normalerweise sehr ungleichmäßig, und es ist ihnen histologisch sehr schwer eine krankhafte Veränderung anzusehen (Rücksprache mit L. R. Müller und R. Greving). Aus diesem Grunde bedarf auch die Angabe, daß nach Pankreasexstirpation der vordere Teil des vegetativen Oblongatakerns degeneriert, der Nachprüfung. Mit Sicherheit steht also nur ein Zuckerzentrum im Hypothalamus und in der Medulla oblongata fest. Daß diese Zentren (wie auch andere vegetative Funktionen, z. B. die Innervation der Gefäße oder der Schweißdrüsen) auch von höher gelegenen Hirnstellen beeinflußt werden können, zeigt die Steigerung der Glykosurie nach psychischen Traumen.

Das wichtigste Resultat der vegetativen Regulation des Kohlehydratstoffwechsels ist die Gleichmäßigkeit des Blutzuckerspiegels. Die normale Konzentration schwankt bekanntlich innerhalb enger Grenzen (80—110 mg in 100 ccm Blut); der physiologische Reiz für die vegetativen Zuckerzentren besteht in den Schwankungen des Blutzuckergehaltes. Ein echter Diabetes mellitus durch primäre Erkrankung der vegetativen Zentren ist bisher nicht nachgewiesen

und dürfte stets durch Erkrankung der peripheren Organe des Kohlehydratstoffwechsels, vorwiegend des Pankreas, verursacht sein. Meines Erachtens ist an verminderte Bildung von Antiglyoxalase zu denken. Die diabetische Hyperglykämie ist ebenfalls nicht neurogen (im Gegensatz zur Zuckerstichhyperglykämie).

Der Eiweißstoffwechsel.

Aschner (1906) hat auf Grund des Hypothalamus-Zuckerstiches zuerst die Vermutung ausgesprochen, daß das Zwischenhirn auch für den Eiweißstoffwechsel von Bedeutung ist. Leschke und Schneider (1918) beobachteten, daß Verletzungen verschiedener Teile des Zwischenhirns beim Kaninchen eine auffallende Verminderung der Stickstoffausscheidung verursachten, und schlossen daraus auf eine Hemmung des Eiweißumsatzes; bei der Bewertung dieser Versuche muß aber berücksichtigt werden, daß die Tiere an den Tagen der verringerten Stickstoffausscheidung wenig oder gar nichts fraßen. Immerhin ist es aber möglich, daß die Autoren bei ihren Stichverletzungen das Hemmungszentrum für den Eiweißstoffwechsel getroffen haben, denn die Temperatur der Kaninchen war meist unverändert, manchmal sogar herabgesetzt. Dies entspricht der Reizung des Kühlzentrums, welches natürlich hemmenden Einfluß auf den Eiweißstoffwechsel ausübt. Eindeutig bewiesen wurde die Bedeutung des Zwischenhirns für den Eiweißstoffwechsel erst durch Freund und Grafe. Aus ihren Untersuchungen (vgl. S. 189) geht hervor, daß der Eiweißumsatz normalerweise vom Zwischenhirn gehemmt wird und daß durch Ausschaltung des Zwischenhirns sowie im Fieber diese Hemmung aufgehoben wird. Die Reizleitung für den Eiweißumsatz ist identisch mit der Reizleitung für die chemische Wärmeregulation. Das wichtigste Erfolgsorgan ist also die Leber. Es fragt sich nun, ob in der Leber die Eiweißzersetzung wesentlich gesteigert werden kann, ohne daß es wie bei der akuten Leberatrophie zu einer irreparablen, absolut tödlichen Schädigung kommt. Diese Frage muß bejaht werden. Der gesteigerte Eiweißzerfall, wie er nach Ausschaltung der zentralen Wärmeregulation oder im Fieber stattfindet, braucht nicht auf Kosten des lebenswichtigen Protoplasmas der Leberzellen vor sich zu gehen. Denn die Leber besitzt nach den mikroskopischen Untersuchungen von Berg und Stübel sowie den physiologisch-chemischen von Junkersdorf ein Eiweißdepot (Zelleinschluß- oder Reserveeiweiß), was Pflüger bereits in Analogie zum Glykogendepot angenommen hatte. Dieses Eiweißdepot verschwindet im Hunger und besonders rasch durch Adrenalin im Hungerzustand (Stübel); auch die Steigerung der Stickstoffausscheidung, welche durch Adrenalin im Hungerzustand herbeigeführt wird (Eppinger, Falta und Rudinger), ist auf das Schwinden dieses Eiweißdepots zurückzuführen, vielleicht auch die vermehrte Stickstoffausscheidung durch Verletzungen in der Gegend des Zuckerstichs. Die Wirkung des Adrenalins bleibt nach Freund und Grafe aus, wenn das Halsmark durchtrennt wird; sie muß also auf einer in den vegetativen Zentren angreifenden Reizung beruhen und sympathisch-vegetativer Natur sein. Demgemäß sind sowohl hemmende als auch fördernde Impulse für den Eiweißstoffwechsel auf das Zwischenhirn zurückgeführt und im einzelnen kann man sich meines Erachtens die vegetative Regulation des Eiweißumsatzes folgendermaßen erklären: Es existiert

1. im Zwischenhirn ein parasympathisches Zentrum, welches den Eiweißzerfall hemmt, möglicherweise die Eiweißsynthese in der Leber fördert (also von endothermer Wirkung, dem parasympathischen Kühlzentrum entsprechend);

2. im Zwischenhirn ein sympathisches Zentrum, welches den Eiweißzerfall fördert (also von exothermer Wirkung, dem sympathischen Wärmezentrum entsprechend);

3. eine autochthone Tendenz der Leberzellen zur Zerlegung des Eiweißes.

Diese drei Faktoren wirken so zusammen, daß für gewöhnlich das parasympathische Zentrum über das sympathische überwiegt, daß also die Leber hemmende Impulse vom Zwischenhirn empfängt; das den Leberzellen innewohnende Bestreben zur Eiweißzersetzung wird auf diese Weise unterdrückt. Eine Steigerung des Eiweißzerfalls tritt also ein:

1. Wenn der hemmende Einfluß des Zwischenhirns ausgeschaltet wird (Halsmarkschnitt) und

2. wenn im Zwischenhirn das den Eiweißumsatz fördernde sympathische Zentrum erregt und so der Einfluß des parasympathischen Zentrums zurückgedrängt wird: dies ist bei Reizung des sympathischen Wärmezentrums im Fieber der Fall.

Durch die Beziehungen des vegetativen Nervensystems zur Leber wird es verständlich, daß eine Steigerung der vegetativen Impulse so leicht auf den Eiweißstoffwechsel übergreift und daß der wärmeregulatorische Stoffwechsel qualitativ vom zerebrospinal innervierten kinetischen Stoffwechsel verschieden ist.

In Hinsicht auf die Pathologie ist zu erwähnen, daß eine Erkrankung existiert, welche mit Polyurie, enormer Stickstoffausfuhr, Polyphagie und Polydipsie einhergeht (azoturischer Diabetes). Möglicherweise liegt hier eine Störung des Eiweißstoffwechselzentrums im Zwischenhirn vor. Die gleichzeitige Polyurie und Polydipsie (vgl. die späteren Ausführungen über Diabetes insipidus) sprechen für diese Auffassung.

Der Purinstoffwechsel.

Dresel und Ullmann stellten fest, daß beim Kaninchen durch Koffein oder Diuretin die Allantoinausscheidung wesentlich gesteigert wird. Diese Steigerung bleibt nach Splanchnikotomie aus. Der Reiz für die Allantoinbildung verläuft also auf den gleichen Bahnen wie der Reiz beim Zuckerstich, nämlich vom vegetativen Oblongatakern durch das Rückenmark und die Splanchnici zur Leber; möglicherweise wird die Reizwirkung durch gleichzeitige Steigerung der Nebennierensekretion und Adrenalinwirkung auf die Leber verstärkt. Die Leber ist der Ort für die Bildung des Allantoins aus der Harnsäure, wenigstens beim Hund und beim Kaninchen (Schittenhelm, Abderhalden, London und Schittenhelm).

Brugsch, Dresel und Lewy konnten jedoch bei ihren Stichversuchen in den vegetativen Oblongatakern ein isoliertes Stoffwechselzentrum für Purine (und Harnstoff) nicht mit Sicherheit nachweisen. Sie fanden nur bei einem Kaninchen, bei dem der Salz-Wasserstich ausgeführt war (Verletzung von Ganglienzellen in der Formatio reticularis), eine wirklich erhebliche Vermehrung des Allantoins. Michaelis stellte am Kaninchen fest, daß in einigen Fällen nach Stich in die Medulla oblongata eine Ausschwemmung von Allantoin

stattfindet. Aus all diesen Versuchen geht hervor, daß eine Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch die vegetativen Zentren stattfindet; nur ist die nähere Lokalisation des eigentlichen Purinzentrums noch nicht geklärt. Umber macht auf Beziehungen des vegetativen Nervensystems zur Gicht aufmerksam. Nach seinen Beobachtungen wird „die endogene Harnsäureausscheidung durch die Arbeit der Verdauungsdrüsen, die der Herrschaft des vegetativen Nervensystems untersteht, wesentlich beeinflußt". In der anfallsfreien Zeit überwiegt die sympathische Innervation; es kommt durch Hemmung der Blutzirkulation im Pfortadergebiet und der Sekretion der Verdauungsdrüsen zu einer Retention von Harnsäure; im Anfall und kurz danach gewinnt die parasympathische Innervation (Bluteosinophilie!) die Oberhand: es tritt wie nach Atophan (Abl) exzessive Hyperämie und Hypersekretion der Darmschleimhaut mit Steigerung der Harnsäureausscheidung ein.

Der Fettstoffwechsel.

Daß der Fettstoffwechsel im ganzen vom Zwischenhirn aus beeinflußt werden kann, geht aus der gesteigerten Zersetzung im Fieber hervor; denn die gesteigerte Wärmebildung im Fieber kommt ja nur durch Vermittelung des vegetativen Wärmezentrums zustande.

Es gibt aber auch eine nervöse Beeinflussung des Fettstoffwechsels, unabhängig von der Wärmeregulation. Dora Göhring hat diese Frage auf Veranlassung L. R. Müllers untersucht und fast ihre Ergebnisse folgendermaßen zusammen:

„Sektionsbefunde bei der Dystrophia adiposogenitalis und experimentelle Untersuchungen weisen auf die Existenz eines Zentrums am Boden des 3. Ventrikels hin, welches den Fettansatz und -abbau reguliert. Den klinischen Beweis hiefür liefern Fälle von Vermehrung oder Verminderung des Fettpolsters auf nur einer Körperseite in streng hemiplegischer Anordnung.

Fälle von symmetrischem Fettschwund bzw. von symmetrischer Fettvermehrung, wie sie bei der Lipodystrophia progressiva, bei der Lipomatose und der Sklerodermie zur Beobachtung gelangen, legen den Gedanken nahe, daß im Rückenmark ebenfalls nervöse Zentren oder Bahnen für das Fettgewebe vorhanden sein müssen.

Den Einfluß peripherer Nerven auf das Fettgewebe zeigen uns neben Fällen von Sklerodermie mit Veränderungen im Gebiete einzelner Nerven die Erscheinungen der „Glossy skin" (Glanzhaut) und die Hemihypertrophie und die Hemiatrophia faciei. Bei letzterer läßt sich nachweisen, daß es **sympathische Nervenfasern** sind, deren Reizung Veränderungen in den von ihnen versorgten Geweben herbeiführt. Die Beobachtung von isoliertem Schwund des Fettgewebes gestattet den Schluß zu ziehen, daß es spezielle trophische Nervenfasern für dieses Gewebe geben muß. Damit ist die logische Forderung nach solchen Nerven, die sich aus der Existenz eines Zentrums für das Fettgewebe ergibt, erfüllt."

Über die nervöse Regulation des Fettstoffwechsels in der Leber ist noch nichts bekannt. Es besteht nur ein Antagonismus zwischen Fett- und Glykogengehalt (Junkersdorf), indem die Glykogenbildung dem Fettgehalt entgegenwirkt.

Geelmuyden fand, daß die plötzliche hochgradige Glykogenverarmung der Leber beim experimentellen Pankreasdiabetes zu starker Fetteinwanderung führt. Da der Glykogengehalt der Leber vom Nervensystem stark beeinflußt werden kann, ist also mindestens eine indirekte Beeinflussung des Fettstoffwechsels in der Leber durch das Nervensystem möglich. Geelmuyden glaubt, daß die Glykogenarmut der Leber die wirkliche Ursache der Fetteinwanderung darstellt; so wird der Leber Material zur Neubildung von Zucker verschafft.

Der Cholesterinstoffwechsel.

Von einem Cholesterinstoffwechsel im strengen Sinne kann zwar noch nicht gesprochen werden, da weder die Herkunft des Cholesterins noch seine Endprodukte genügend bekannt sind, also noch keine „Bilanz" des Cholesterinstoffwechsels aufgestellt werden kann. Trotzdem sind aber auch auf diesem Gebiete Einflüsse des vegetativen Nervensystems zu bemerken. Der Cholesterinspiegel des Blutes wird anscheinend vegetativ reguliert; denn Wacker und Huek konnten zeigen, daß der Gehalt des Blutes an Cholesterin und Zucker durch Adrenalininjektion im gleichen Sinne beeinflußt, d. h. erhöht wird.

Von E. Toenniessen wurde ein Fall von Diabetes insipidus mit Xanthom der Augenlider und hochgradiger Hypercholesterinämie beobachtet (noch nicht publiziert). Die Kombination von Xanthom mit Diabetes insipidus wurde schon von anderen Autoren festgestellt (Ausset, Sequeira, Spillmann zit. bei Siemens). Der Diabetes insipidus wird jetzt wohl mit Recht auf eine Erkrankung des Zwischenhirns zurückgeführt (vgl. die späteren Ausführungen über den anorganischen Stoffwechsel). Es muß auffallen, daß diese seltene Erkrankung mit dem ebenfalls sehr seltenen Xanthom (Cholesterinablagerungen in der Haut) und Hypercholesterinämie kombiniert vorkommt. Die Vermutung liegt nahe, daß auch die Hypercholesterinämie durch die Erkrankung des Zwischenhirns bedingt ist. Bei einem anderen Falle von Diabetes insipidus konnten wir nach dem Durstversuch ein Ansteigen des Blutcholesterins auf das Doppelte des vorherigen Wertes beobachten. Ein weiterer Fall von Xanthom zeigte die von Wacker und Huek beschriebene Zunahme ds Blutcholesterins nach Adrenalininjektion. Alle diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß der Cholesterinspiegel des Blutes vom vegetativen Nervensystem reguliert wird.

Die „Isochemie" des Blutes.

Die Tatsache, daß der Gehalt des Blutes an seinen organischen Bestandteilen auffallend konstant ist, kann man als Isochemie des Blutes bezeichnen. Dieser Ausdruck dürfte für die Konzentration derjenigen Stoffe, welche nicht ionisiert sind und keinen wesentlichen osmotischen Druck ausüben, zutreffend sein. Daß der Blutzuckerspiegel vegetativ-nervös reguliert wird, ist bereits erwiesen, für den Cholesterinspiegel gilt höchstwahrscheinlich das gleiche, ebenso für den Puringehalt, da der Purinstoffwechsel deutliche Beeinflussung durch vegetative Zentralorgane zeigt. Für den Eiweißgehalt des Blutplasmas dürfte eine analoge Regulation bestehen. Nonnenbruch hat nachgewiesen, daß sowohl ein Abstrom von Bluteiweiß in die Gewebe als auch ein Zustrom von Eiweiß aus den Geweben ins Blut vorkommt und experimentell sehr rasch herbeizuführen ist, z. B. durch Infusion von Ringerlösung, Gummi arabicum.

Die Schnelligkeit dieser gesetzmäßig eintretenden Schwankungen macht eine zentral-nervöse Regulation sehr wahrscheinlich, besonders da beim Eiweiß osmotische Vorgänge nicht in Betracht kommen.

Der Reststickstoffgehalt des Blutes ist, wie Lichtwitz, Nonnenbruch, Becher gezeigt haben, nicht nur von der Funktion der Niere, sondern auch von der Verteilung des Reststickstoffs auf das Blut und die Gewebe abhängig. Ein normaler Rest-N im Blut ist also kein Beweis für das Fehlen einer N-Retention, und ebenso ist ein erhöhter Rest-N kein Beweis für das Bestehen einer N-Retention. Neuerdings hat Asher beobachtet, daß die Permeabilität der Blutgefäßwände von der sympathischen Innervation abhängig ist und daß der Eiweißgehalt des neugebildeten Kammerwassers des einen Auges bei Ausschaltung der sympathischen Innervation (Exstirpation des Gangl. cerv. supr.) geringer ist. Dies beweist, daß der Austausch des Eiweißes und wohl auch des Rest-N zwischen Blut und Gewebe von der vegetativen Innervation beeinflußt wird.

Die Beziehungen zwischen der Isochemie und Isothermie des Blutes.

Der Reiz für die zentral-nervöse Regulation der Isochemie liegt in den geringen Schwankungen der Konzentration, welche die einzelnen Blutbestandteile normalerweise zeigen. Sinkt z. B. der Blutzuckerspiegel aus irgendeinem Grunde, so reagiert das Zuckerzentrum mit einer vermehrten Mobilisation von Zucker aus dem Glykogendepot der Leber; steigt der Blutzuckerspiegel, so wird eine vermehrte Synthese des Zuckers zu Glykogen oder Umwandlung in Fett oder gesteigerte Verbrennung eingeleitet. Die Stoffwechselzentren sprechen auf die Schwankungen der Blutkonzentration isoliert und selbständig an, z. B. auf die Schwankungen des Blutzuckergehaltes reagiert nur das Zuckerzentrum. Diese Vorgänge sind also unabhängig von der Wärmeregulation. Letztere ist wesentlich komplizierter. Der physiologische Reiz für das Temperaturzentrum ist der Wärmegrad des Blutes, genauer die normalerweise auftretenden Abweichungen von der Isothermie; zur Aufrechterhaltung der Isothermie wird der gesamte Stoffwechsel beeinflußt. Das Temperaturzentrum muß infolgedessen den Stoffwechselzentren übergeordnet sein und führt bei seiner Reizung zu einer kombinierten Erregung der Stoffwechselzentren.

Das vegetative Nervensystem und der anorganische Stoffwechsel.

Physiologische Grundlagen. Die Bedeutung des anorganischen Stoffwechsels liegt weniger in den chemischen Umsetzungen, wie sie die organischen Stoffe bei ihrem hydrolytischen und oxydativen Abbau sowie bei ihren Synthesen erfahren, sondern vielmehr in der Herbeiführung bestimmter physikalisch-chemischer Zustände und in der spezifischen Wirkung einzelner Ionen. Der anorganische Stoffwechsel ist zwar auch an den Umsetzungen der organischen Substanzen beteiligt; so entsteht das Wasser als Stoffwechselendprodukt der hochmolekularen Eiweiße, Fette und Kohlehydrate, es ist bei der hydrolytischen Spaltung der organischen Moleküle beteiligt. Von den Mineralsubstanzen spielt z. B. der Phosphor beim Purinstoffwechsel, der Schwefel beim Eiweißstoffwechsel, das Eisen beim Umsatz des Hämoglobins, das Jod beim Umsatz des Thyroxins

eine Rolle. Aber all dies tritt zurück gegenüber der Bedeutung, welche der Wasser- und Salzhaushalt für die Herstellung des normalen osmotischen Druckes, des normalen Konzentrationsverhältnisses bestimmter Kationen und Anionen sowie des Säure- und Basengleichgewichts in Blut und Geweben besitzt. Wasser und Salze sind in dieser Beziehung untrennbar, da weder salzfreies Wasser, noch wasserfreie Salze (insoferne es sich um wasserlösliche Salze handelt) im Körper vorkommen.

Der Mineralstoffwechsel ist hinsichtlich der Ein- und Ausfuhr sehr schwer zu kontrollieren, da der Gehalt der Nahrung an den einzelnen Mineralien kaum festzustellen ist, wie Krehl hervorhebt. Die Schwierigkeit einer genauen Bilanz zwischen Ein- und Ausfuhr fällt aber weniger ins Gewicht, da sich der Salzhaushalt hauptsächlich in der Verschiebung der einzelnen Mineralstoffe innerhalb des Körpers, insbesondere zwischen Blut und Gewebe abspielt, also durch Feststellung der Ein- und Ausfuhr gar nicht kontrollierbar ist. Von den Salzen nehmen wir mit einer gewissen absichtlichen Regulierung nur das Kochsalz auf, die übrigen Mineralien werden in der Nahrung unbemerkt und im Überschuß zugeführt. Ihre normale Konzentration in Blut und Geweben erfahren sie teils durch entsprechende Ausscheidung (Niere und Darm), teils durch den Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben. Das Konzentrationsverhältnis der anorganischen Stoffe im Blute ist innerhalb einer geringen physiologischen Variationsbreite auffallend konstant, und man bezeichnet diese Erscheinung, da die Salze größtenteils als Ionen im Blut vorhanden sind, als Isoionie des Blutes. Man kann dabei im einzelnen die Isoionie der Kationen (Natrium-Kalium-Kalzium) der Anionen (Chlor, Kohlensäure, Phosphorsäure), der Wasserstoff- und Hydroxyl-Ionen (das Säure-Basen-Gleichgewicht) unterscheiden.

Besonders ausgeprägt ist die Gleichmäßigkeit des osmotischen Druckes im Blut; man bezeichnet diese Eigenschaft des Blutes als Isotonie.

Die Salze kommen in verschiedener Form in den Körperzellen und Körpersäften vor, nämlich in echter Lösung als undissoziierte Moleküle und als dissoziierte Ionen, ferner locker an Kolloide gebunden und in fester organischer Bindung, wie z. B. das Eisen im Hämoglobin.

Die Bedeutung des Wassers ergibt sich aus dem auch für die lebende Substanz gültigen Satz: corpora non agunt nisi fluida. Die Zufuhr des Wassers geschieht mit der Nahrung; außerdem entsteht Wasser im Körper durch Oxydation der organischen Nahrungsstoffe. Die Menge des Oxydationswassers ist gar nicht gering; nach Magnus-Levy liefern 100 g Eiweiß 41 g Oxydationswasser, 100 g Fett 107 g Oxydationswasser, 100 g Kohlehydrate 55 g Oxydationswasser.

Die Ausscheidung des Wassers geschieht zu einem ziemlich konstanten Teil durch Haut und Lunge (wenigstens in der Ruhe, vgl. S. 165) und zu einem sehr variablen, d. h. der Zufuhr angepaßten Teil durch die Nieren. Reichliches Wassertrinken vermehrt nur die Urinmenge, nicht die Ausscheidung von Wasserdampf. Die Haut scheidet nicht nur beim Schwitzen, sondern auch ohne sichtbaren Schweiß stets flüssiges Wasser ab, nachweisbar durch das an die Kleidung abgegebene Kochsalz. Das Verhältnis, in dem sich die Wasser- und auch die Salzausscheidung auf die einzelnen Organe verteilt, kann sehr verschieden sein und ist bei manchen pathologischen Prozessen in bestimmter Weise geändert.

Das Wasser ist Lösungs- und Transportmittel für die Salze, Nahrungsstoffe und die Stoffwechselendprodukte, in geringem Maße enthält es auch Gase in Lösung (Absorption). Durch die Auflösung der Salze bringt es die Mineralstoffe in ionisierte Form und dadurch zu spezifischer Wirkung. Durch die Gesamtmenge der gelösten Stoffe bedingt es den osmotischen Druck der Körpersäfte und damit den Turgor der Zellen, als komplizierte Salzlösung enthält es die Bedingungen für den gelösten Zustand (Solzustand) der Kolloide sowohl im Blute als innerhalb der Zellen, es ermöglicht die Dissoziation von Säuren und Basen unter Abspaltung von Wasserstoff- und Hydroxylionen, wobei die Hydroxylionen etwas überwiegen. Nur bei dieser schwach alkalischen Reaktion und in wässeriger Lösung sind die Stoffwechselprozesse möglich: Überwiegen von Wasserstoffionen würde die Oxydationen unmöglich machen und einen großen Teil der kolloidal gelösten Eiweißkörper ausfällen.

Die Verteilung des Wassers im Körper ergibt sich aus den verschiedenen Orten und der verschiedenen Form seines Vorkommens. Das Wasser in den Körperflüssigkeiten, besonders in Blut und Lymphe, ist zum Teil Lösungswasser, d. h. Lösungsmittel für sämtliche darin gelösten Stoffe; zum Teil ist es an die Kolloide des Blutes und der Lymphe gebunden; die Quellung der Kolloide bindet Wasser, die Entquellung macht Wasser frei. Das Wasser innerhalb der Zellen ist zum Teil fest an das Protoplasma gebunden und kann ohne dauernde chemische Veränderung des Protoplasmas nicht frei gemacht werden, zum Teil ist es als Quellungs- oder Depotwasser in den Zellen vorhanden. Als solches wird es von der Zelle aus der Umgebung aufgenommen und enthält Salze sowie Kolloide in gelöster Form. Dieses Depotwasser der Zellen bedingt nach Tangl die fest-flüssig-gallertige Beschaffenheit des Protoplasmas. Außerdem ist Wasser noch in den paraplastischen Bildungen der Zellen, insbesondere im Bindegewebe enthalten, und zwar in kolloidal gebundener Form. Im Durchschnitt sind die Eiweißkörper im Wasser im Verhältnis von 20 bis 22 Teilen Eiweiß zu 78 bis 100 Teilen Wasser gequollen. Bei normaler Kost erhält der Körper einen gewissen Überschuß an Wasser oder besser physiologischer Salzlösung, der verhältnismäßig leicht abgegeben werden kann, z. B. beim Dursten oder Hungern, auch durch Diuretika, durch Schwitzen und durch salzarme Kost. Dieses Depot wird rasch wieder angelegt, wenn genügend Flüssigkeit mit den physiologischen Salzen zugeführt wird (nicht durch Wasser allein). Zu einem abnormen Wasserreichtum der Gewebe, die bis zur Bildung eines manifesten Ödems fortschreiten kann, kommt es am häufigsten dann, wenn der Abfluß der Interzellularflüssigkeit gehindert ist. Dies tritt ein bei Verlegung größerer abführender Lymphwege oder bei gestörter Rückresorption in die Blutgefäßkapillaren (Schädigung der Kapillarwände, erhöhter Innendruck innerhalb der Blutgefäßkapillaren bei venöser Stauung); vielleicht kann auch die Bildung der Interzellularflüssigkeit durch gesteigerte Sekretion der Blutgefäßendothelien vermehrt sein. Auch das Gewebe selbst kann eine erhöhte Quellungstendenz besitzen, z. B. bei Myxödem oder bei Schädigung der Gewebszellen durch chronische Infektionen, Avitaminosen, Inanition (Kriegsödem). Auf diese extrarenalen Ursachen der Ödeme haben in letzter Zeit besonders Friedrich Müller, Schittenhelm, Volhard, Eppinger u. a. hingewiesen.

Höhere Grade von Ödem mit teigiger Beschaffenheit des Gewebes dürften wohl stets durch Ansammlung der Ödemflüssigkeit zwischen den Zellen bedingt sein, da die Zellen selbst kein derartiges Quellungsvermögen besitzen, wie auch Krehl betont.

Die Regulation des Salz- und Wasserhaushaltes läßt sich am besten nach folgenden Gesichtspunkten überblicken:

I. Der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe.

Dieser Vorgang spielt sich im Kapillargebiet des Kreislaufs ab. Das Blut ist durch die Kapillarwände von den Geweben getrennt. Die Parenchymzellen der verschiedenen Organe stoßen jedoch, wie Schade hervorhebt, nie unmittelbar an ein Kapillargefäß, sondern sind stets durch eine mehr oder weniger breite Schicht von Bindegewebe, bestehend aus Grundsubstanz und Fibrillen, von den Blutgefäßkapillaren getrennt. Dieses Bindegewebe trägt zur Milderung allzu plötzlicher Austauschprozesse zwischen Blut und Organzellen bei. Eine Substanz, welche vom Blut zu irgendwelchen Parenchymzellen gelangt, hat also die Blutgefäßwände und dann noch eine Bindegewebsschicht zu passieren. Der Stoffaustausch in umgekehrter Richtung, z. B. die Abgabe von Stoffwechselprodukten der Zellen ins Blut, kann den gleichen Weg einschlagen oder er erfolgt in die Lymphbahnen und durch diese zuletzt ins Blut. Nach Merkel-Henle stehen die interzellulären Safträume nur in den Geweben und Organen mesenchymaler Herkunft in offener Kommunikation mit den Lymphgefäßen, dagegen endigen die Lymphgefäße, welche den Gewebssaft von epithelialen Organen abtransportieren, z. B. in den Zotten des Dünndarms, geschlossen. Hier muß also der Gewebssaft, um in die Lymphbahn zu gelangen, eine lebende Membran passieren. Die Triebkräfte für den Stoffaustausch sind zum Teil rein mechanischer Art; das Konzentrationsgefälle bewirkt durch Diffusion und Osmose einen Ausgleich; zum Teil geht der Stoffaustausch aber auch in entgegengesetzter Richtung, wie nach dem Konzentrationsgefälle zu vermuten wäre. So verläßt z. B. bei intravenöser Infusion hypotonischer Kochsalzlösung nicht nur Wasser, sondern auch Kochsalz die Blutbahn. Es muß also eine aktive Sekretion der Kapillarwände vorhanden sein, welche mit einer gewissen Triebkraft den Stoffaustausch bewerkstelligt (vgl. F. Müller, Eppinger, weitere Literatur bei Höber). Dies gilt sowohl für die Blutgefäß- als auch für die Lymphgefäßwände.

Das wichtigste Resultat des anorganischen Stoffaustausches zwischen Blut und Gewebe ist die Konstanthaltung des osmotischen Druckes im Blut. Der osmotische Druck des Blutes (δ) ist bedingt durch die Summe der in echter Lösung befindlichen Stoffe und wird bekanntlich durch die Gefrierpunkterniedrigung des Blutserums gemessen; diese beträgt normalerweise 0,56 und schwankt auch unter pathologischen Zuständen nur wenig.

Nach Hamburger wird der osmotische Druck zu 25 % durch Nichtelektrolyte (Harnstoff, Blutzucker u. a.), zu 50 % durch Chloride und zu 25 % durch Achloride bedingt. Das Kochsalz ist also von überwiegender Bedeutung für die Größe des osmotischen Druckes. Die Konstanz des δ ist eine phylogenetisch erworbene Eigenschaft; sie findet sich zuerst bei den Knochenfischen. Die Homoiothermie wird dagegen erst auf höherer Entwicklungsstufe erworben. Beim Menschen

sind die Schwankungen des δ am geringsten. Die Bedeutung des osmotischen Druckes liegt, wie Reiß sagt, in seiner Konstanz. Größere und plötzliche Schwankungen würden zu Schrumpfung oder Quellung von Körperzellen führen, welche mit dem normalen Ablauf der Lebensprozesse unvereinbar sind. Die absolute Höhe des osmotischen Druckes dürfte das Optimum der Salzkonzentration für das Protoplasma und dessen Funktionen (Solzustand der Kolloide, Stoffwechselprozesse u. a.) darstellen.

Die Isotonie des Blutes ist beständig variierenden Einflüssen unterworfen. So wirkt die Abgabe von Wasserdampf durch die Lungen, von Schweiß durch die Haut im Sinne einer Konzentrationserhöhung auf das Blut ein. Die Resorption von Flüssigkeit aus dem Darm dürfte meist hypotonisch wirken. Trotz dieser variierenden Einflüsse zeigt δ nur sehr geringe Schwankungen, und schon aus diesem Grunde muß eine gut wirkende Regulation angenommen werden.

Experimentell läßt sich die Regulation der Blutisotonie beweisen, indem man versucht, den osmotischen Druck durch intravenöse Zufuhr hypotonischer oder hypertonischer Lösungen zu verändern (Nonnenbruch, Veil, Leschke). Zunächst besitzt das Blut selbst die Fähigkeit, seinen osmotischen Druck trotz gesteigerten Gehaltes an Mineralstoffen beizubehalten. Nach Veil kann bei experimenteller Polydipsie der Gesamtaschengehalt des Blutserums sich verdoppeln, ohne daß der osmotische Druck wesentlich zunimmt, und umgekehrt kann in der Wasserentziehungsperiode der osmotische Druck beträchtlich gesteigert sein, ohne daß der Aschengehalt entsprechend erhöht ist. Beides spricht dafür, daß osmotisch wirksame Substanzen je nach Bedarf von den Kolloiden des Blutes gebunden oder aus ihnen freigemacht werden können.

Wichtiger dürfte aber für die Regulation des δ der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe sein. Wird eine hypertonische Salzlösung intravenös zugeführt oder große Mengen per os gegebenen Kochsalzes resorbiert, so findet ein Einstrom von Wasser aus den Geweben ins Blut statt (Plethora serosa, Veil), und das überschüssige Salz wird an die Gewebe abgegeben; hypotonische Lösung bewirkt einen Abstrom von Wasser aus dem Blut in die Gewebe, in beiden Fällen bleibt der osmotische Druck des Blutes konstant.

Werden größere Mengen isotonischer Salzlösung intravenös zugeführt, so erfolgt für kurze Zeit eine Vermehrung der Blutmenge mit Steigerung des relativen und absoluten Kochsalzgehaltes und gleichzeitig Einstrom von Eiweiß in das Blut (Nonnenbruch). Letzteres dürfte als eine Regulation der Viskosität des Blutes aufzufassen sein, denn die Viskosität des Blutes ist vom Eiweißgehalt und vom kolloidalen Zustand des Serumeiweißes abhängig; bei einer Vermehrung der Blutmenge durch Zuguhr eiweißfreier Salzlösung würde die Viskosität sinken. — Auch bei Injektion isotonischer Lösung kommt es zu einem raschen Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe: die zugeführte Salzlösung wird rasch aus dem Blut eliminiert und zunächst in weniger empfindlichen Geweben (Muskulatur, Haut) abgelagert. Zum Ödem kommt es aber trotz großer Mengen intravenös zugeführter physiologischer Kochsalzlösung (bis zu 92$^0/_0$ des Körpergewichts) nicht, sondern nur zu „vermehrtem Flüssigkeitstranssudat in das Gewebe“ (Cohnheim, Lichtheim, zitiert nach L. F. Meyer). Erst wenn die Hautkapillaren gleichzeitig geschädigt werden, tritt Hautödem ein.

Bei der Aufnahme der Salze wie der Lösungsflüssigkeit aus dem Blut dürfte das Bindegewebe eine wichtige Rolle spielen; Engels gibt zwar an, daß „die Muskulatur und die Haut" große Mengen physiologischer Kochsalzlösung speichern können. Da aber die Plasmahaut der Muskeln für die normalen Elektrolyte undurchlässig ist (Overton, Katz, zitiert nach Höber), muß die Speicherung wohl im Bindegewebe der Muskulatur stattfinden. Schade weist mit Recht darauf hin, daß das extrazelluläre Bindegewebe die größte Bedeutung für die Aufnahme überschüssig vorhandener Substanzen hat, da es als kolloidales Eiweiß sowohl Wasser wie Salze als auch die verschiedensten Ionen binden kann und da es nicht die starke Empfindlichkeit gegen Konzentrationsänderungen besitzt wie das eigentliche Zellprotoplasma.

Daß der anorganische Stoffaustausch in erster Linie auf die Regulation der Isotonie und erst in zweiter Linie auf die Regulation der Isoionie gerichtet ist, geht aus einem wichtigen Versuch Hamburgers hervor. Einem Pferde wurde intravenös hypertonische Glaubersalzlösung injiziert. Die Menge des Natriumsulfats war so groß, daß sie den osmotischen Druck des Blutes hätte verdoppeln müssen. Bereits während der Injektion kam es zur Abscheidung reichlichen Harns und dünner Fäzes. Auch die Speichel- und Tränendrüsen schieden eine erhebliche Menge Flüssigkeit aus. In allen Sekreten war reichlich Na_2SO_4 enthalten. Die osmotische Untersuchung des Blutserums ergab, daß bereits einige Minuten nach der Injektion der osmotische Druck wieder normal war. Erst viel später war die normale Zusammensetzung des Blutes hinsichtlich seiner einzelnen Bestandteile erreicht. Das Analoge beobachtete Hamburger nach Injektion hypotonischer Glaubersalzlösung.

Außer den Konzentrationsunterschieden der gelösten Stoffe innerhalb und außerhalb der Blutbahn wirken noch folgende Momente auf den Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben ein:

1. Innere Sekrete.

Das Sekret der Schilddrüse befördert, wie Eppinger nachgewiesen hat, sowohl die Resorption als auch die Abgabe von Wasser und Kochsalz durch die Gewebszellen. Nach Exstirpation der Schilddrüse ist die Kochsalzausscheidung vermindert, nach Zufuhr von Thyreoidin vermehrt. Da die Nierenfunktion durch Thyreoidin nicht nachweisbar beeinflußt wird, muß der Angriffspunkt des Schilddrüsensekretes in den Geweben liegen. Es regt die Zellfunktion an und mobilisiert das Wasser und das Kochsalz in den Geweben. Beim ödematösen Menschen kann Schilddrüsendarreichung starke „diuretische" Wirkung ausüben. Ellinger glaubt, daß das Schilddrüsensekret entquellend auf die Serumeiweißkörper wirkt und so Wasser für die Diurese freimacht; ebenso Veil.

Das Hypophysin verstärkt nach E. Meyer und Meyer-Bisch die wasserretinierende Eigenschaft der Zellen und setzt infolgedessen die Lymphbildung herab. Die Versuche wurden an Hunden mittels Freilegung des Ductus thoracicus ausgeführt. 30 Minuten nach Injektion des Pituglandols war die Wirkung am stärksten, nach 45 Minuten war sie wieder vorüber. Zur Zeit der stärksten Wirkung war die absolute Menge der Thorazikuslymphe herabgesetzt, der Eiweiß- und Kochsalzgehalt erhöht. Gleichzeitig war eine deutliche Eindickung

des Blutes zu beobachten (Zunahme von Hb, Erythrozyten, Serumeiweiß und NaCl). Oehme konnte durch verschiedene andere Methoden keinen Einfluß der Hypophysenhinterlappenextrakte auf den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe nachweisen, doch dürften seine Versuche gegenüber den positiven Ergebnissen E. Meyers nicht ausschlaggebend sein. Auch J. Bauer und B. Aschner konnten keine Wirkung der Hypophysenhinterlappenextrakte auf den Stoffaustausch beobachten. Da sie aber die Lymphbildung nicht unmittelbar untersucht haben, sind ihre Einwände gegen E. Meyer und Meyer-Bisch nicht stichhaltig. Man muß bei der Bewertung negativer Versuche sehr vorsichtig sein, da die Wirkung eines inneren Sekretes durch einen gegenregulatorischen Vorgang verdeckt sein kann.

Das Adrenalin bewirkt in blutdrucksteigernden Dosen eine Erhöhung des osmotischen Druckes, die aus rein physikalischen Gründen (Konzentrationszunahme des Blutes durch Auspressen von Wasser) bei jeder Blutdrucksteigerung eintreten muß. Außerdem verzögert Adrenalin den Übertritt intravenös gegebener Kochsalzlösung in das Gewebe, erschwert also den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe durch Verringerung der Kapillardurchlässigkeit (Gradinescu, Donath, weitere Literatur bei Biedl). So kommt es, daß die Bluteindickung nach Adrenalinzufuhr länger anhält als die Blutdrucksteigerung (Heß). Das Adrenalin bewirkt nach Asher auch dadurch Bluteindickung, daß es die Tätigkeit verschiedener Drüsen anregt und daß eine tätige Drüse, wie schon Claude Bernard beobachtete, dem durchströmenden Blut Wasser entzieht.

Ovarialextrakte befördern nach Veil die Quellung der Gewebszellen und führen nach längerer Darreichung zu einer ganz allmählich einsetzenden Retention von Wasser und Kochsalz. Nach Weglassen des Ovoglandols tritt eine starke Hyperchlorurie und eine mäßige Polyurie ein.

2. Die Purindiuretika.

Seit der Entdeckung der Purindiurese durch v. Schröder haben sich mit dem Studium der Purinwirkung auf den Wasser- und Salzhaushalt mehrere Forscher beschäftigt, zuletzt Nonnenbruch und Ellinger. Nonnenbruch gibt eine kurze Zusammenfassung der früheren Ergebnisse: „K. Spiro und H. Schneider stellten fest, daß nach Koffeininjektion die aus dem Ductus thoracicus ausfließende Lymphmenge beim Kaninchen in der auf die Injektion folgenden halben Stunde um das Drei- bis Fünffache steigt, und Veil zeigte, daß neben der renalen auch die extrarenale Wasserausscheidung durch die Purinkörper vermehrt wird. Diese Beobachtung wies darauf hin, daß die Purinkörper neben der Nierenwirkung noch eine spezifische „Blutwirkung" (meines Erachtens auch Gewebswirkung, nämlich Vermehrung der Lymphbildung) besitzen." Veil und Spiro fanden nach Puringaben regelmäßig eine absolute Verminderung des Wassergehaltes und eine noch darüber hinausgehende prozentuale Verminderung des Kochsalzgehaltes im Blut. Diese Blutveränderungen traten auch bei entnierten Tieren ein, mußten also auf einem Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe beruhen. Veil und Spiro nahmen an, daß Wasser und Kochsalz aus dem Blut in die Gewebe überströmt und außerdem aus dem Blut durch die Niere ausgeschieden werden. Da aber bei diesen Versuchen die

Beurteilung des Wasseraustausches zwischen Blut und Geweben nur auf die Bestimmung des Serumeiweißgehaltes gegründet war, sind sie nicht absolut beweisend; denn „ein Ansteigen der Serumeiweißwerte beweist noch keinen Wasseraustritt aus der Gefäßbahn, sondern kann auch auf einer absoluten Vermehrung des Serumeiweißes (durch Eiweißeinstrom) beruhen", wie Nonnenbruch mit Recht bemerkt. Nonnenbruch wiederholte deshalb die Versuche unter gleichzeitiger fortlaufender Bestimmung der Erythrozytenzahlen und kam zu dem Ergebnis, daß nach Puringaben in den ersten Stunden ein Abstrom von Wasser aus dem Blut und später ein den Status quo oft überschießender Einstrom erfolgt. Das Serumkochsalz sank gewöhnlich zuerst etwas ab und stieg dann bald wieder an. Außerdem führen die Purine zu einem starken Eiweißeinstrom ins Blut. Die Wirkung der Purine war bei normalen und entnierten Tieren gleich ausgesprochen.

Ellinger hat gezeigt, daß die Purindiuretika schon in den therapeutisch in Betracht kommenden Dosen eine Entquellung der Bluteiweißkörper, meßbar durch Verringerung der Viskosität des Blutserums, bewirken und dadurch das Wasserbindungsvermögen (den Quellungsdruck) der Eiweißsole herabsetzen. Es wird also Wasser aus der kolloidalen Bindung frei und harnfähig gemacht. Diese Befunde lassen sich gut mit denen Nonnenbruchs kombinieren. Solange sich das Purindiuretikum im Blut befindet, mobilisiert es das Wasser aus den Bluteiweißkörpern, und es kommt zu einem Abstrom von Wasser aus dem Blute in die Gewebe; nach der Resorption der Purinkörper in die Gewebe tritt dort die entquellende Wirkung ein und die Gewebe geben Wasser an das Blut ab, es erfolgt der Einstrom von Wasser ins Blut. — Nonnenbruch erwähnt, daß „bei der ersten Theozingabe die Gewebe ebenso wie beim Schwitzen ihren Überschuß an Wasser und Salzen hergeben und daß eine nachfolgende Gabe keine Wirkung mehr hat. Ein sehr kräftiges Mittel wie Novasurol vermag auch dann noch zu weiterer Wasser- und Kochsalzausscheidung zu führen, und zwar ohne daß sich der Transport des Wassers und Kochsalzes im Blute bemerkbar macht." Die Isotonie des Blutes wird also trotz dieser starken Einwirkungen auf den Stoffaustausch aufrecht erhalten.

Außer dieser rein physikalisch-chemischen Wirkungsart dürften die Purinkörper aber noch vom Zentralnervensystem aus den Stoffaustausch beeinflussen. Daß die Purinderivate überhaupt an den vegetativen Zentren angreifen, geht aus der Diuretin-Glykosurie hervor. Es ist deshalb sehr leicht möglich, daß sie ähnlich auf den Stoffaustausch wirken wie mechanische, auf die osmoregulatorischen Zentra gerichtete Reize, wie aus folgendem hervorgeht.

3. **Das vegetative Nervensystem.** Einfluß der Zentralorgane.

Leschke und Veil haben nachgewiesen, daß durch mechanische Reizung (Stichverletzung) der vegetativen Zentren Wasser- und Salzverschiebungen zwischen Blut und Geweben stattfinden. Beim Kaninchen führt der Stich in die Zwischenhirnbasis zu vermehrtem Kochsalzgehalt des Blutes (Leschke), der Stich in den 4. Ventrikel zu Hypochlorämie (Leschke, Veil). Nach vier Stunden ist die Veränderung des Blutes wieder ausgeglichen (Veil). Auch Jungmann und Meyer fanden, daß der „Salzstich" in den Boden des 4. Ventrikels Polychlorurie, aber keine Steigerung des Blutkochsalzes verursacht. Die Veränderungen des Blutkochsalzgehaltes, welche Veil und Leschke fest-

stellten, können nicht auf die Tätigkeit der Niere zurückgeführt werden, da die Wirkung der Stichverletzungen auch bei entnierten Tieren eintritt (Veil) und da die Stiche nicht immer gleichzeitig Polyurie erzeugen (Leschke). „Die Bedeutung des Zwischenhirns für die osmotische Regulation des Körpers geht auch aus Versuchen an Fröschen hervor, die nach Durchtrennung der medianen Zwischenhirnteile von der Mundhöhle aus erhebliche Wasseraufnahme und Retention zeigen im Gegensatze zu der fortschreitenden Gewichtsabnahme hungernder Kontrolltiere" (Leschke). Auch Brugsch, Dresel und Lewy fanden nach Stichverletzungen der Medulla oblongata fast stets Hypochlorämie.

Periphere vegetative Nerven. Leon Asher hat kürzlich die „Frage nach dem etwaigen Einfluß der Gefäßnerven auf die Permeabilität der Gefäße" in positivem Sinne entschieden. Er schaltete beim Kaninchen die vegetative Innervation der Blutgefäße, welche das vordere Kammerwasser des Auges absondern, dadurch aus, daß er das Ganglion cervicale sup. einer Seite exstirpierte. Wurde jetzt Fluoreszin intraperitoneal injiziert, so trat der Farbstoff an der operierten Seite später in das Kammerwasser über. „Außerdem wurde der Eiweißgehalt des Kammerwassers eine Stunde nach einer vorausgehenden ersten Punktion refraktrometrisch untersucht und wiederum ergab sich, daß in jedem Falle auf derjenigen Seite, wo das Ganglion fehlte, der Eiweißgehalt des neugebildeten Kammerwassers geringer war." Daraus geht hervor, daß die Ausschaltung der Gefäßnerven die Permeabilität der Gefäßwand oder genauer die Sekretion der Gefäßendothelien herabsetzt.

Ferner geht auch aus der Wirkung der vegetativ angreifenden Gifte hervor, daß die Innervation der Gefäße einen Einfluß auf den Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben haben muß. Nach Billigheimer beträgt der Kalziumspiegel des Blutes 9,2—9,4 mg Prozent. Nach Adrenalininjektion sinkt der Kalziumspiegel trotz gleichzeitiger Bluteindickung (durch Erythrozytenzählung bestimmt), also findet durch Adrenalin ein Abstrom von Kalzium aus dem Blute unabhängig von der Blutkonzentration statt; dagegen bewirkt Pilokarpin eine Zunahme des Kalziums im Blute. Durch Pilokarpin wird aber gleichzeitig das Blut eingedickt (Bornstein und Vogel), und zwar „in erster Linie durch eine Wasserverschiebung innerhalb des Körpers, nur zum kleineren Teil durch vermehrte Exkretion, Sekretion und vermehrte Perspiratio insensibilis". Durch diese Eindickung des Blutes könnte die relative Zunahme des Kalziums bedingt sein. Billigheimer gibt jedoch an, daß die Zunahme des Kalziums von dieser Eindickung des Blutes nicht immer abhängig ist. Die eindeutig nachgewiesene Wirkung des Adrenalins erklärt Billigheimer mit der Annahme, daß „durch den Sympathikusreiz die Kalziumionen nach den Orten der Erregungsvorgänge im Nerven geleitet und dadurch dem Blute entzogen werden" (also wie Zondek das Wesen der sympathischen Reizung auffaßt, vgl. S. 173). Dresel und Katz untersuchten den Kaliumgehalt des Blutes und seine Schwankungen durch vegetative Gifte. Sie fanden als normalen Gehalt 22,7 bis 38,8 mg-Prozent. Bei einem „ausgesprochenen Vagotoniker" stellten sie den niedrigsten Wert, bei einem „sympathikotonischen Basedow" den höchsten Wert fest. Durch Adrenalininjektion sank der Kaliumgehalt nach einer halben Stunde stark ab; nach einer Stunde war der Ausgangswert wieder erreicht. Atropin bewirkte ebenfalls ein Sinken des Kaliumspiegels, aber viel langsamer als Adrenalin (nach 1—2 Stunden war der tiefste Wert erreicht); ähnlich wirkte Cholin. „Es zeigt sich also, daß sowohl die sym-

pathische wie die parasympathische Erregung und ebenso die parasympathische Lähmung von einer Abwanderung der Kaliumionen aus dem Blutserum gefolgt ist.“ Die Autoren schließen aus ihren und Billigheimers Befunden, daß bei jeder vegetativen Reizung bzw. Lähmung eine Abwanderung von Kalium und Kalzium aus dem strömenden Blute stattfindet. Sie erklären dies mit der Annahme, daß bei sympathischer Reizung (z. B. durch Adrenalin) primär nur ein Abstrom von Kalzium aus dem Blut an die sympathischen Endigungen stattfindet (Zondek) und dann spontan als Gegenregulation eine parasympathische Reizung einsetzt, welche zum Abtransport des Kaliums führt. Diese Annahme kann natürlich erst dann als erwiesen gelten, wenn beim gleichen Individuum nacheinander der Kalzium- und Kaliumgehalt bestimmt wird und tatsächlich in der geforderten Reihenfolge im Blute abnimmt. Auf jeden Fall ist aber als feststehend anzusehen, daß die vegetativ wirkenden Gifte eine Verschiebung von Kalium und Kalzium zwischen Blut und Gewebe herbeiführen.

Bei all den geprüften Reizen (Inkrete, Purinkörper, Stichverletzungen der vegetativen Zentra, die vegetativen Gifte, Ausschaltung der peripheren vegetativen Innervation) ist bisher nur eine Verschiebung einzelner Stoffe, d. h. des Wassers oder einzelner Mineralbestandteile zwischen Blut und Gewebe nachgewiesen, strenggenommen also nur eine Änderung der Isoionie und nicht der Isotonie. Dagegen ist noch nicht festgestellt, ob z. B. bei einer experimentell erzielten Hypochlorämie auch der osmotische Druck des Blutes vermindert worden ist; es könnten an Stelle des abgewanderten Kochsalzes andere Ionen regulatorisch ins Blut eingewandert sein, und so könnte der osmotische Druck trotz Verminderung des Kochsalzgehaltes auf gleicher Höhe geblieben sein. Trotzdem ist es sicher, daß die geprüften Reize und Vorgänge an der Regulation der Isotonie beteiligt sind. Es steht nur noch nicht fest, wie die Konzentration der einzelnen Ionen, die Isoionie, zur Aufrechterhaltung der Gesamtkonzentration, d. h. der Isotonie zusammengefaßt wird. Diese Beziehungen sind bei weitem noch nicht so geklärt, wie z. B. das Ineinandergreifen der wärmeregulatorischen Einzelprozesse. Immerhin aber steht fest, daß die Regulation des osmotischen Druckes in erster Linie durch den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe besorgt wird und daß dieser Stoffaustausch vom vegetativen Nervensystem stark beeinflußt wird, zum Teil durch die Gefäßnerven direkt, zum Teil auf dem Wege über die innere Sekretion. Natürlich sind auch rein physikalisch-chemische Kräfte, wie sie durch Konzentrationsunterschiede zwischen Blut und Gewebe gegeben sind, an der Regulation der Blutisotonie stark beteiligt.

Das nervöse Regulationszentrum dürfte im Zwischenhirn bzw. Medulla oblongata lokalisiert sein; hiefür sprechen die Befunde von Leschke und Veil und weiterhin die Tatsache, daß die Durstempfindung, wie L. R. Müller nachgewiesen hat, durch Ösophaguskontraktionen zustande kommt. Durch Zunahme der kristalloiden Stoffe im Blut (Steigerung des osmotischen Druckes) wird zentral eine parasympathische Erregung ausgelöst, welche durch den Vagus zum Ösophagus verläuft. Durch Trinken von Wasser wird der normale osmotische Druck des Blutes wiederhergestellt und der Reiz beseitigt.

Als periphere Regulationsorgane für den osmotischen Druck sieht Schade die Vater-Pacinischen Lamellenkörperchen an, welche sich reichlich im

Bindegewebe unter der Haut, im Mesenterium und anderen Organen finden. Schade stellt sich vor, daß sie durch ihren lamellösen Bau zur Wahrnehmung von osmotischen Druckschwankungen geeignet sind und daß sie durch einen sympathischen Nerven mit der Innervation von Blutgefäßen des gleichen Bezirkes in Verbindung stehen. Bei einer osmotischen Störung soll es durch Vermittlung des sympathischen Nerven zur Hyperämie in dem gestörten Bezirk und dadurch zur Wiederherstellung der Isotonie kommen. Diese Theorie kann aber wohl erst anerkannt werden, wenn die sympathische Innervation der Lamellenkörperchen gesichert ist.

II. Die Nierenfunktion.

Die Harnbereitung ist im einzelnen ein äußerst komplizierter Vorgang, der sich aus Sekretion, Rückresorption und vielleicht auch Filtration zusammensetzt. Stellt man sich auf den Boden der Sekretionstheorie (Heidenhain), so ist es selbstverständlich, daß man den Nierenzellen aktiv-vitale und selektive Prozesse zuschreiben muß; der „provisorische Harn“ (Frey) aus den Glomerulis erfährt nach dieser Auffassung durch die Tubuli noch erhebliche Änderungen. Vertritt man die Filtrationstheorie (Ludwig), etwa in der neuesten Fassung von Cushny, so wäre der erste Teil der Harnbereitung die Filtration des Blutes im Glomerulus unter Zurückhaltung des Eiweißes „Ultrafiltration“) und der zweite Teil die Rückresorption von Wasser und gelösten Stoffen durch die Tubuli, deren Umfang sich nach dem Schwellenwert (dem normalen Gehalt des Blutes an den gelösten Stoffen) und nach dem Bedarf des Körpers richtet. Also auch bei dieser Auffassung werden aktive und selektive Prozesse angenommen. Bei der Ausscheidung isosmotischer, physiologischer Salzlösung dürften vielleicht Filtrationsprozesse mehr passiver Art in Betracht kommen; wenigstens haben Barcroft und Straub hiebei keine Zunahme des Sauerstoffverbrauchs der Niere festgestellt — immerhin bleibt der Stoffverbrauch der Niere ein außerordentlich hoher —, während bei der Ausscheidung einer Natriumsulfatlösung ein elektiver Prozeß vorliegt und infolgedessen der Stoffverbrauch gegen die Norm wesentlich erhöht ist. Die meisten Autoren dürften der aktiven Sekretion wohl die wesentliche Bedeutung bei der Harnbereitung zusprechen. Dies erscheint auch mir wegen der analogen Beeinflussung der Harn- und Lymphbildung durch bestimmte Stoffe (Theozin, Hypophysin) am wahrscheinlichsten (vgl. Diabetes insipidus). Bei der Nierenfunktion lassen sich folgende Einzelvorgänge unterscheiden:

1. Die Niere greift in den Salz- und Wasserhaushalt des Körpers dadurch ein, daß sie Salze und Wasser entsprechend dem Gehalt des Blutes und dem Bedarf der Gewebe ausscheidet oder zurückhhält. Dabei ist die Niere primär auf die Konzentration der einzelnen Mineralbestandteile, den sog. Schwellenwert, eingestellt und nicht auf die Summe der gelösten Mineralien, die dem osmotischen Druck entspricht (Korányi). Im allgemeinen hat sich gezeigt, daß die Niere die körpereigenen harnfähigen Stoffe dann in vermehrter Menge ausscheidet, wenn diese Stoffe in höherer Konzentration als normal im Blute vorhanden sind; sie „überschreiten dann den Schwellenwert für die Niere“. Für blut- und körperfremde Substanzen gilt dies besonders. Sie werden sofort durch die Nieren ausgeschieden, wenn sie nur in geringsten Mengen im

Blut vorhanden sind; ihr Schwellenwert ist Null (z. B. Jodkali, Natriumsulfat, Milchzucker). Normale Stoffwechselprodukte bzw. Nahrungsstoffe, die für gewöhnlich wohl im Blut, aber nicht im Urin vorhanden sind, z. B. Traubenzucker, Milchsäure, Azetonkörper treten erst in den Urin über, wenn sie ihren normalen Schwellenwert ziemlich erheblich überschreiten. Aber bei diesen Stoffen, die nicht nur im Blut, sondern auch in den Geweben vorkommen, ist die Höhe ihrer Konzentration im Blut nicht allein entscheidend dafür, ob sie in den Harn übergehen und von den Nieren durchgelassen werden, z. B. findet sich Traubenzucker beim Diabetiker oft schon im Urin, ohne daß er im Blut wesentlich vermehrt ist, während hochgradige akute Hyperglykämien nicht diabetischer Art (z. B. bei der Pneumonie) ohne Glykosurie verlaufen. Zur Erklärung dieses Gegensatzes muß man wohl annehmen, daß beim Diabetiker die Gewebe unter Umständen schon früher als das Blut einen erhöhten Zuckergehalt aufweisen und daß dieser Umstand für die Glykosurie maßgebend ist. Die Ausscheidung körpereigener, aber für gewöhnlich nicht im Urin vorkommender Substanzen ist vom vegetativen Nervensystem abhängig. Nach Hildebrandt scheiden Kaninchen, wenn der Vagus durchtrennt ist, bei einem Blutzucker von 0,22 % ebensoviel Zucker mit dem Harn aus wie nichtoperierte Kaninchen bei einem Blutzuckergehalt von 0,30 %; die Vagusdurchschneidung setzt also den Schwellenwert der Niere für Zucker herab. Da nach Nishi angenommen werden muß, daß die Glomeruli einen zuckerhaltigen Harn sezernieren und die Tubuli den Zucker zurückresorbieren, scheint also der Vagus die Rückresorption des Zuckers zu befördern.

Bei der Ausscheidung körpereigener, aber für gewöhnlich nicht harnfähiger Stoffe spielt also der Gehalt der Gewebe und damit der Niere selbst an diesen Substanzen eine wichtige Rolle. Noch viel mehr gilt dies für Stoffe, die normalerweise zugleich im Blut, Gewebe und Harn sich finden, wie Wasser und die physiologischen Salze. Oehme hat nachgewiesen, daß die Ausscheidung von Wasser durchaus nicht allein vom Wassergehalt des Blutes abhängt; ein trocken ernährtes Tier bekommt nach Wasserzufuhr sehr rasch den gleichen Blut-Wassergehalt wie ein wasserreich ernährtes Tier, und trotzdem beginnt die Wasserdiurese bei dem „Trockentier“ viel später als bei dem „Wassertier“. Ferner dauert die Wasserdiurese bei den Wassertieren auch dann noch an, wenn das Blut bereits „über den Ausgangspunkt hinaus“ an Wasser verloren hat. Hier zeigt sich also die entscheidende Bedeutung der Gewebe für die Diurese. „Der unmittelbare Reiz, der die Niere zu der zweckmäßigen Einordnung in den Gesamthaushalt bringt, mag, wie Oehme meint, in dem Zustand der Niere selbst liegen, die einen Teil „Gewebe“ bildet“, sagt Nonnenbruch. Das gleiche wie für das Wasser gilt auch für die Salze. „Um eine greifbare Vorstellung für die Anpassung der Nierentätigkeit an die jeweilige Salz- und Molenlage des Gesamtorganismus unabhängig von der Blutkonzentration zu gewinnen, hat Asher die Hypothese aufgestellt, daß die Nierenzelle selbst sich wie andere Körperzellen in ihrem feineren Aufbau bei Veränderungen des Gesamtkörpers ändert“ (zitiert nach Leschke). Leschke folgert aus Beobachtungen anderer Autoren bei verschiedenen Krankheitszuständen und aus eigenen Beobachtungen beim Diabetes insipidus (vgl. später) mit Recht, daß sich die Diurese nicht bloß nach der Blutkonzentration, sondern nach dem gesamten Wasser- und Molenhaushalt regelt. Im ganzen gilt also für die Ausscheidung der

14*

anorganischen Stoffe, daß der Schwellen wert einer Substanz im Blut erst dann für die Diurese maßgebend ist, wenn der Bedarf der Gewebe an der betreffenden Substanz gedeckt ist.

2. Neben der Ausscheidung der einzelnen anorganischen Substanzen nach dem Schwellenwert des Blutes und der Gewebe ist die Niere befähigt, osmotische Arbeit zu leisten. Für gewöhnlich ist der osmotische Druck des Harns höher als der des Blutes; bei gesteigerter Wasserzufuhr, d. h. vorübergehend erhöhtem Wassergehalt des Blutes und der Gewebe vermag die Niere jedoch auch einen diluierten Urin mit niedrigerem osmotischen Druck als ihn das Blut besitzt, zu produzieren. Der osmotische Druck des Urins ist also nicht etwa die Triebkraft für die Urinsekretion, sondern vielmehr erst die Folge der Nierentätigkeit in Abhängigkeit vom Wasser- und Molengehalt des Körpers. Die Leistung der osmotischen Arbeit dürfte den hohen Stoffverbrauch der Niere bedingen. Daß die Niere nicht primär auf die Regulation des osmotischen Druckes, sondern auf die Konzentration der einzelnen Salze eingestellt ist, geht aus folgendem Versuch hervor (Magnus, Sollmann): Wird eine hypertonische Lösung von Natriumsulfat intravenös injiziert, so wird ein Harn produziert, der unter Umständen mehrere Prozente Natriumsulfat enthält, dagegen trotz des relativ großen Kochsalzgehaltes des Blutes fast chlorfrei ist. Wäre die Niere primär auf die Osmoregulation eingestellt, so müßte sie bei Erhöhung des osmotischen Druckes gleichzeitig alle Stoffe, welche am osmotischen Drucke beteiligt sind, ausscheiden.

3. Die vegetative Innervation der Niere. Die Tätigkeit der Niere wird vom verlängerten Mark, vom Zwischenhirn und vom peripheren vegetativen Nervensystem beeinflußt. Claude Bernard fand 1835, daß bei der Stichverletzung des verlängerten Markes in der Medianlinie zwischen Akustikus- und Vaguskern Polyurie auftritt, die häufig, wenn auch nicht immer, von Zucker- und Eiweißausscheidung begleitet ist. Bernard vermutete bereits, daß der Punkt für den Wasserstich von dem des Zuckerstichs zu trennen sei. Eckhard, Kahler u. a. bestätigten die Angaben Cl. Bernards im wesentlichen und lokalisierten das Zentrum für den Wasserstich als am vorderen Ende des Funiculus teres gelegen. Durch Injektion eines Tropfens Höllensteinlösung an dieser Stelle gelang es Kahler, bei Kaninchen eine länger dauernde Polyurie zu unterhalten.

1913 fanden Jungmann und Erich Meyer, daß der Stich in die Gegend des viszeralen Vaguskerns außer zu Polyurie auch zu Steigerung des relativen und noch mehr des absoluten Kochsalzgehaltes des Urins führt. „Im allgemeinen ist die Steigerung der prozentualen Kochsalzausscheidung am deutlichsten in denjenigen Fällen, in denen auch die Polyurie am stärksten ist, doch kommen auch Fälle vor, in denen sie ohne Polyurie oder ohne wesentliche Polyurie eintritt." Damit war ein Zentrum für den „Salzstich", im verlängerten Mark festgestellt, welches nicht immer gleichzeitig mit dem Zentrum für den Wasserstich verletzt wird, also getrennt von diesem gelegen ist. Der Reiz verläuft durch die Splanchnici zur Niere; denn nach Durchschneidung des einen Nervus splanchnicus ist der Stich in der dazu gehörigen Niere wirkungslos. Jungmann fand später, daß Polyurie und Polychlorurie sowohl durch Einstich an einer bestimmten Stelle des Funiculus teres (Salzstich) als auch in der Medianlinie der Rautengrube (Zuckerstich, Claude Bernard) erzeugt werden kann,

doch führt der Stich in der Medianlinie gleichzeitig zu Glykosurie und vermehrter Kochsalzausscheidung. Brugsch, Dresel und Lewy stellten durch histologische Untersuchungen fest, daß Ganglienzellen in der Formatio reticularis an der medialen Seite des Corpus restiforme neben dem Parotisskretionszentrum als Zentrum des Salz- und Wasserstichs anzusehen sind. Die Ansichten hinsichtlich der genauen Lokalisation gehen also noch etwas auseinander; nur die ursprünglich schon von Claude Bernard geäußerte Ansicht, daß das Zentrum für den Zuckerstich etwas tiefer in der Medulla oblongata liegt (vgl. Brugsch, Dresel und Lewy) als das Zentrum für die Polyurie, ist allgemein anerkannt.

Von besonderem Interesse ist, daß die Funktion der Niere auch vom Zwischenhirn beeinflußt wird. Nach Eckhard führt Verletzung der Corpora mamillaria zu Polyurie. Aschner fand, daß der Stich in den Boden des 3. Ventrikels Polyurie (und Glykosurie) erzeugt. Camus und Roussy haben ebenfalls das Auftreten einer selbst länger dauernden Polyurie nach Einstich in den Hypothalamus beobachtet. Leschke hat diese Befunde bestätigt und weiterhin gefunden, daß der Stich von unten (in das Tuber cinereum) am sichersten zur Polyurie führt. Diese Polyurie ist dadurch ausgezeichnet, daß sie mit einer Verminderung der festen Bestandteile des Urins einhergeht; „da ferner die Durchtrennung des Hirnstammes an der Grenze von Mittel- und Zwischenhirn keinen bleibenden Einfluß auf die Diurese hat und da ferner die Polyurie nach Verletzung des Tuber cinereum wieder spontan zurückgeht, kann dieselbe nicht auf einer Lähmung, sondern nur auf einer Reizung der hier liegenden Ganglien- und Faserkomplexe beruhen". Houssay und Mitarbeiter beobachteten ebenfalls bei Verletzung der infundibulo-pedunkulären Zone Polyurie von zweitägiger bis achtwöchiger Dauer; sehr wichtig ist, daß trotz völliger Entnervung der Nieren bei 40% der Tiere die Hirnstich-Polyurie auftrat. Im Gegensatz zur Polyurie durch den Stich in das verlängerte Mark ist also die Polyurie durch den Zwischenhirnstich nicht an die intakte Innervation der Niere gebunden und kommt vermutlich auf dem Umweg durch ein innersekretorisches Organ zustande.

Der Einfluß der peripheren sympathischen und parasympathischen Innervation auf die Nierentätigkeit wurde durch Reizungs- und Ausschaltungsversuche festgestellt. Anatomisch bezieht die Niere Fasern vom Nervus vagus, Splanchnikus und vom Abdominalteil des Grenzstranges direkt (Jost). Diese verschiedene Innervation läßt sich auch physiologisch nachweisen (Ellinger). Das wesentliche der vielen Versuche (Literatur bei Ellinger) ist folgendes:

Reizung des Nervus vagus bewirkt Förderung der Ausscheidung von Wasser und festen Bestandteilen (Asher und Pearce). Reizung des Splanchnikus hemmt die Nierensekretion (Jost). Durchtrennung der „Nierennerven" (sämtliche vegetative Nerven kurz vor ihrem Eintritt in die Niere) bewirkt an der gleichseitigen Niere erhebliche Polyurie mit absoluter, aber nicht relativer Zunahme der Fixa (Ellinger). Nur die Chlorausscheidung ist auch relativ gesteigert. Splanchnikusdurchschneidung führt ebenfalls zur Polyurie (Claude Bernard), Jungmann und E. Meyer, Ellinger); die Fixa sind prozentual vermindert, absolut vermehrt, nur das Chlor ist auch prozentual vermehrt (Jungmann und E. Meyer, Ellinger). Die Wirkung der Splanchnikusdurchschneidung

ist aber nicht so groß wie die der gesamten Nierennerven, was dadurch zu erklären ist, daß die Nierennerven vom Abdominalteil des Grenzstranges hemmende Fasern empfangen (Jost).

Die Vaguswirkung ist auf Grund der Ausschaltungsversuche weniger klar zu beurteilen. Meist trat nach der Vagusdurchschneidung ein Rückgang der Urinmenge und Verminderung der Fixa ein (Ellinger); in anderen Fällen aber fand sich eine Steigerung der Diurese (Jungmann und E. Meyer, Ellinger), die also für einen hemmenden Einfluß des Vagus spricht. Bei der Kombination der Vagus- und Splanchnikusdurchtrennung fand Ellinger in zwei Fällen eine enorme Steigerung der Urinmenge mit fast gleichbleibender prozentualer Ausscheidung der Fixa. Infolgedessen kann man mit Ellinger der Ansicht sein, daß der Vagus hinsichtlich der Wasserdiurese hemmend wirkt wie der Splanchnikus, wenn auch nicht so stark (Jungmann und E. Meyer), die Ausscheidung der Fixa jedoch im Gegensatz zum Splanchnikus fördert.

Im ganzen sind also Einflüsse des vegetativen Nervensystems auf die Nierensekretion mit Sicherheit nachgewiesen; daß es sich nur um Gefäßwirkungen handelt, ist besonders deshalb unwahrscheinlich, weil die gesteigerte Salzdiurese ohne gleichzeitige Polyurie (beim Salzstich) nicht durch Gefäßwirkung zu erklären ist. Jedoch ist die intakte Innervation der Niere zur Erhaltung des Lebens nicht nötig; man kann beide Nieren in toto transplantieren (Carrel und Guthrie, Lobenhoffer u. a.); die Nieren sind danach sowohl normalen als auch gesteigerten Ansprüchen gegenüber voll leistungsfähig; die Wasser- und Kochsalzelimination, die Milchzuckerausscheidung und die Wirkung des Phloridzins zeigte bei den transplantierten Nieren keine wesentlichen Abweichungen gegen die Norm. Lobenhoffer schließt daraus, daß der intrarenale Nervenplexus vollkommen zur Innervation der Niere genügt und daß die von den Zentren kommenden Impulse nur der feineren Regulation dienen (wie auch Asher vermutet). Dies gilt jedoch nur für die direkt auf dem Nervenwege zu den Nieren geleiteten Impulse. Im Gegensatz hiezu haben Impulse, die von den vegetativen Zentren ausgehend den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe beeinflussen, größte Bedeutung für die Tätigkeit der Nieren (vgl. später unter Diabetes insipidus).

4. **Die innersekretorische Beeinflussung der Nierenfunktion.** Am stärksten wird die Nierentätigkeit durch Extrakte aus dem Hinterlappen der Hypophyse beeinflußt. Die erste Wirkung einer intravenösen Pituitrininjektion besteht in Steigerung der Diurese, welche aber nur von kurzer Dauer ist (Magnus und Schäfer, Konschegg und Schuster). Die Wirkung ist unabhängig vom Blutdruck und Nierenvolumen, es handelt sich also um eine reine Zellwirkung. Oehme fand, daß bei langsamer Infusion die initiale Diuresesteigerung wegfällt und daß sofort eine ausgeprägte Hemmung der Diurese eintritt. In ihr besteht die Hauptwirkung des Pituitrins. Diese Hemmung der Diurese ist sowohl bei gesunden wie bei Insipiduskranken zu beobachten (Leschke, Oehme, Veil); sie betrifft nur die Wasserdiurese, während die Kochsalzausscheidung unbeeinflußt bleibt. Sowohl die initiale Förderung als auch die darauffolgende Hemmung der Diurese ist auf Wirkung des Pituitrins unmittelbar auf die sezernierenden Nierenzellen zurückzuführen, da sie auch nach Nervenzerstörung zustande kommt, und da sich von den Hirnventrikeln aus durch

Pituitrin keine Einwirkung auf die Niere erzielen läßt (Oehme). — Diuresesteigernde Reize, wie Kochsalz, Theozin oder eine plötzliche größere Wasserzufuhr werden durch Pituitrin zum Teil unwirksam gemacht. Nach Theozin oder Kochsalzzufuhr verhindert Pituitrin die Steigerung der Wasserdiurese, läßt aber die Mehrausscheidung von Kochsalz unbeeinflußt (Oehme). Beim Wasserversuch schied ein normaler Mensch 2130 ccm Wasser mit 5,37 g Kochsalz aus; wurde gleichzeitig Pituitrin gegeben, ging die Wasserausscheidung auf 420 ccm zurück. Die Kochsalzausscheidung war 5,32 g, also unverändert (Veil). Trotz der Hydrämie beim Wasserversuch wird also durch Pituitrin die Wasserdiurese gehemmt. Oehme schließt hieraus, daß Pituitrin die Empfindlichkeit der Niere gegen den hydrämischen Reiz herabsetzt. — Die wirksame Substanz des Pituitrins ist von Leschke kristallinisch gewonnen worden; es handelt sich um ein Polypeptid, welches die Paulysche-, Biuret- und Ninhydrinreaktion gibt, mit Alkali eine flüchtige Aminbase abspaltet und linksdrehend ist.

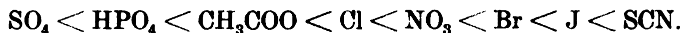
Die gleichen Befunde über die Pituitrinwirkung wurden auch von Houssay, Bieger, Braun, Römer u. a. erhoben. Nach Cushing führt die Exstirpation des Hypophysenhinterlappens regelmäßig zu Polyurie, welche aber nach wenigen Stunden wieder verschwindet.

Das Adrenalin wirkt hauptsächlich durch Beeinflussung der Blutzirkulation in der Niere auf die Diurese. Nach Bardier und Fraenkel tritt zunächst Vasokonstriktion und Oligurie, sogar Anurie ein, später Vasodilatation und Polyurie. Dabei ist die Kochsalzausscheidung stark herabgesetzt. Beim wasserreichen Tier besitzt das Adrenalin nach Schlayer und Pollak auch direkte diuretische Wirkung.

Die Untersuchungen über diuretisch wirkende Hormone aus der Magendarmschleimhaut sind noch nicht eindeutig. So hatte Ginsberg angenommen, daß ein Hormon aus der Dünndarmschleimhaut bei peroraler Wasserzufuhr eine stärkere Diurese verursacht als bei subkutaner Zufuhr, doch konnte dies durch eine sehr sorgfältige Nachprüfung von Hashimoto unter H. H. Meyer nicht bestätigt werden (zitiert nach Oehme). Cow hatte angegeben, daß „die diuretische Wirkung der bei oraler Wasserzufuhr in Aktion tretenden Hormone erst dann in Erscheinung tritt, wenn ein aus der Hypophyse stammendes, in den Liquor und dann in die Blutbahn gelangendes Hormon hinzutritt" (zitiert nach Biedl). Oehme wendet hiergegen ein, daß die Harnproduktion allein infolge des schweren operativen Eingriffs zu gering war, um eine sichere Beobachtung der Diurese zu ermöglichen.

5. Kurz ist noch die Wirkung der Diuretika und der anorganischen Salze auf die Nierenzellen selbst zu erwähnen. Die Purindiuretika besitzen neben ihrer extrarenalen Wirkung (Mobilisierung von Wasser und Kochsalz durch Entquellung der Eiweißkörper in Blut und Gewebe) auch renale Angriffspunkte. Sie erweitern die Nierengefäße und steigern so die Durchblutung; auch dürften sie bei ihrer Ausscheidung durch die Niere, d. h. beim Durchgang durch die Nierenzellen in den Nierenzellen selbst eine eiweißentquellende Wirkung entfalten und so Wasser und Kochsalz mobilisieren. Die starke demineralisierende und wasserdiuretische Wirkung großer Chlorkalziumgaben (15—20 g pro die) dürfte ebenso zu erklären sein (Hülse, Ellinger). Schade bringt die diuretische Wirkung der Salze mit der eiweißfällenden bzw. lösenden Wirkung ihrer einzelnen Ionen

in Zusammenhang. Die stärker fällenden (entquellenden) Ionen sollen nach Schade nicht durch die Niere, sondern durch andere Organe ausgeschieden werden. Nun steigt aber die eiweißfällende Wirkung der Anionen bei alkalischer Reaktion (die für die tätigen Nierenzellen in Betracht kommt) nach Hofmeister folgendermaßen:



$$SO_4 < HPO_4 < CH_3COO < Cl < NO_3 < Br < J < SCN.$$

Von diesen Ionen wird SO_4 reichlich durch die Nieren ausgeschieden, HPO_4 größtenteils durch den Darm, die rechtsstehenden (also stärker fällenden Ionen) durch die Niere. Man kann also nicht behaupten, daß die eiweißfällenden Ionen die Niere nicht passieren; merkwürdig ist aber, daß die Chlorausscheidung durch Zufuhr des diuretisch wirkenden Natriumsulfates zurückgedrängt wird, während sie bei Zufuhr von Natriumnitrat, -bromid, -rhodanat und -jodid in gleicher Weise wie die Ausscheidung des zugeführten Salzes gesteigert wird. Die in der Hofmeisterschen Reihe benachbarten Ionen Cl, NO_3, Br, J werden also nicht nach den einzelnen Schwellenwerten, sondern etwa so, wie wenn sie zusammen einen einzigen Schwellenwert besäßen, gleichzeitig ausgeschieden. Dies kann mit der ähnlichen kolloid-chemischen Wirkung dieser Ionen zusammen hängen.

Die Kationen bilden in alkalischer Lösung hinsichtlich ihrer eiweißfällenden Wirkung folgende Reihe: $Li < Na < K < Rb < Cs < Mg < Ca$. Am stärksten wirkt das Kalzium und dieses wird in der Tat vorwiegend nicht durch die Niere, sondern den Darm ausgeschieden. Für die Kationen stimmt also die Ansicht Schades, für die Anionen läßt sich der Parallelismus vielleicht deswegen weniger durchführen, weil ihre entquellende Wirkung in alkalischer Reaktion überhaupt sehr gering ist.

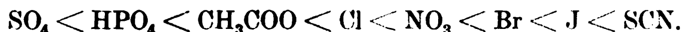
Hinsichtlich der Wasserdiurese wirken die Anionen in folgender Reihe an Stärke zunehmend:



$$Cl < NO_3 < Br < CH_3COO < HPO_4 < SO_4$$

(Magnus, Fischer, und Sykes).

Hinsichtlich der eiweißfällenden Wirkung in alkalischer Reaktion lautet die Reihe aber folgendermaßen:



$$SO_4 < HPO_4 < CH_3COO < Cl < NO_3 < Br < J < SCN.$$

Diese beiden Reihen stimmen also weder in gerader noch umgekehrter Richtung überein und daraus folgt, daß die wasserdiuretische Wirkung der Anionen keine Beziehungen zur eiweißfällenden Wirkung hat.

III. Der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe und die Nierenfunktion als zusammenwirkende Regulatoren der Blutisotonie und -isoionie.

Nachdem auseinandergesetzt ist, in welcher Weise der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe sowie die Nierenfunktion im einzelnen vom vegetativen Nervensystem beeinflußt wird, soll jetzt das Zusammenwirken der beiden Regulationsprozesse erörtert werden. Dabei erübrigt sich der Hinweis auf vegetativ-nervöse Einflüsse, soweit er bei Darstellung des Stoffaustausches und der Nierenfunktion schon erwähnt ist.

Allgemein gilt zunächst folgendes: Gelangt Wasser oder ein gelöster Stoff in derartiger Menge ins Blut, daß die normale Zusammensetzung oder der osmotische Druck des Blutes eine Änderung erleidet, so folgt sofort der Abtransport der überschüssigen Substanz in die Gewebe. Da der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe einen bedeutend größeren Teil des Kapillargebietes innehat als die Niere, so ist es selbstverständlich, daß eine überschüssig ins Blut gelangte Substanz viel rascher in die Gewebe als in die Harnwege abgeschieden werden kann. Die Gewebe stellen in dieser Beziehung sehr rasch ausnahmefähige Reservoirs dar, welche durch ihre auch quantitativ große Aufnahmefähigkeit die Zusammensetzung des Blutes regulieren. Sobald das Blut von dem überschüssig eingedrungenen Stoff befreit ist, findet der Rücktransport des Stoffes aus den Geweben ins Blut und gleichzeitig die Ausscheidung durch die Nieren statt. Manchmal steigt dabei der Blutspiegel des betreffenden Stoffes etwas an, manchmal aber hält sich Zustrom und Abscheidung das Gleichgewicht, so daß der Transport des Stoffes aus den Geweben ins Blut und von da in den Harn nicht im Blut nachweisbar ist (Nonnenbruch, Veil). Dieser Regulationsmechanismus gilt für anorganische und organische gelöste Substanzen, z. B. Harnstoff und Milchzucker (Nonnenbruch). Isotonische Lösungen, z. B. Ringerlösung, verschwinden bei intravenöser oder subkutaner Zufuhr ebenfalls aus der Blutbahn in die Gewebe, und zwar auch beim entnierten Tier. Bei diesem wird die Lösung in den Geweben festgehalten; ein Abtransport ins Blut findet nicht statt, weil die Niere fehlt. Erst nach einiger Zeit kommt es bei entnierten Tieren zu einem Einstrom von Wasser, Kochsalz und Eiweiß in die Gefäßbahn (hydrämische Plethora, Nonnenbruch).

Die physikalisch chemischen Gleichgewichtszustände, welche durch den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe sowie durch die Niere reguliert werden, sind im einzelnen folgende:

1. Die **Isotonie des Blutes.** Sie wird primär durch den Stoffaustausch reguliert, während die Nieren überhaupt nicht auf die Regulation eines bestimmten osmotischen Druckes eingestellt sind, sondern nur auf die Schwellenwerte der einzelnen Substanzen. Da aber diese Schwellenwerte in ihrer Summe den osmotischen Druck bedingen, ist die Niere indirekt auch an der Osmoregulation beteiligt, jedoch zeitlich erst nach den Geweben.

2. Die **Isoionie der Kationen** Na, K, Ca besteht darin, daß sie im konstanten Verhältnis zueinander und in ziemlich konstanten absoluten Mengen im Blute vorkommen. Wenn der Gehalt des Blutes an Natrium 236 mg-Prozent, an Kalium (nach Dresel und Katz) 30 mg-Prozent, an Kalzium (Billigheimer) 9,3 mg-Prozent ist, so erhält man ein Ionenverhältnis von 100 : 7 : 2 (und nicht wie bisher angegeben 100 : 2 : 2). Zondek, Petow und Siebert geben neuerdings als Durchschnittswerte für Kalium 17 mg Prozent, für Kalzium 10,5 mg Prozent an. Diese Isoionie ist von Bedeutung wegen der spezifischen Wirkung der einzelnen Kationen auf den neuromuskulären Apparat (vgl. Meyer-Gottlieb). An der Regulation beteiligt sich sowohl der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe (z. B. bei den Verschiebungen einzelner Ionen durch vegetativ-nervöse Reize. Umgekehrt wirkt eine Veränderung des Kationenverhältnisses auf das vegetative Nervensystem, z. B. verursacht ein Überwiegen von Natriumionen über die Kalziumionen bei manchen Tieren Fieber und Glykosurie) als auch die Niere. Diese ist infolge ihrer Einstellung auf Schwellenwerte

primär an der Isoionie der Kationen beteiligt, wobei die Regulation der Nierentätigkeit durch das vegetative Nervensystem mitspielt. Das Kalzium wird allerdings zum größten Teil durch den Darm ausgeschieden.

3. Die **Isoionie der Anionen** Cl, HCO_3 und H_2PO_4 wird nach Schade nicht so streng festgehalten wie die der Kationen. Unter pathologischen Zuständen kommen große Schwankungen des Chlorgehaltes im Blute vor. Dabei bestehen Wechselbeziehungen zum Phosphatgehalt; bei Krankheiten mit erhöhtem Chlorgehalt ist meist der Phosphatgehalt herabgesetzt und umgekehrt. Straub hat gefunden, daß bei Nierenkranken häufig Veränderungen im normalen Verhältnis der Anionen auftreten, weil die Ausscheidung der Anionen durch die Niere gelitten hat und infolgedessen der Gehalt des Blutes an Anionen von der zugeführten Nahrung abhängig wird. Er nennt diesen Zustand Poikilopikrie (in Analogie zur Poikilothermie). Schade bemerkt mit Recht, daß es für den Organismus weniger wichtig ist, ein konstantes Verhältnis im Anionengehalt zu bewahren als den Kationengehalt aufrecht zu erhalten; denn bei der alkalischen Reaktion des Blutes „ist die Abhängigkeit der Eiweißkolloide von den Kationen groß, von den Anionen aber gering". Die Unterschiede der eiweißlösenden bzw. -fällenden Wirkung sind bei den einzelnen Kationen in alkalischer Reaktion sehr erheblich, dagegen tritt die Anionenwirkung zurück. So ist es zu verstehen, daß die Anionen weniger eine spezifische als vielmehr eine Summationswirkung besitzen und vikariierend für einander eintreten können. „Daß aber auch die Schwankungen dieser Ionen im Serum für den Gesamtkörper von Bedeutung sind, zeigen die Untersuchungen von Zuntz und seinen Schülern, nach denen sich durch Variation der mit der Nahrung zugeführten Anionen bei Hunden der respiratorische Quotient deutlich ändert" (zitiert nach Schade). Die Regulation des Anionengehaltes geschieht durch den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe (z. B. die von den vegetativen Zentren auslösbaren Hypo- und Hyperchlorämien) und außerdem durch die Ausscheidung der Anionen, wobei das Chlor durch die Nieren, die Kohlensäure durch die Lungen, die Phosphorsäure durch die Nieren und besonders durch den Darm ausgeschieden wird. Da die Anionen zum Teil durch Dissoziation von Säuren entstehen und hiebei gleichzeitig Wasserstoffionen frei werden, ist der Anionengehalt des Blutes für das Säure-Basen-Gleichgewicht von größter Bedeutung. Hierauf beruht die Summationswirkung der Anionen; die Regulation des Säure-Basen-Gleichgewichts durch das vegetative Nervensystem soll im letzten Abschnitt dargestellt werden.

IV. Die Pathologie des Salz- und Wasserhaushalts und ihre Beziehungen zum vegetativen Nervensystem.

Störungen des anorganischen Stoffwechsels sind in größerer Zahl schon länger bekannt. Zum Teil handelt es sich um genuine Veränderungen des Zellstoffwechsels. So dürfte bei der Rachitis, der Osteoporose und Osteomalazie die Assimilation von Kalzium, bei der Chlorose die Assimilation des Eisens irgendwie gestört sein. Zum Teil ist der Salz- und Wasserhaushalt sekundär durch Erkrankung bestimmter Organe in Mitleidenschaft gezogen. So beobachtet man Retention von Wasser und Salzen bei Herzinsuffizienz, bei Nierenerkrankungen, bei den Ödemen durch Schilddrüseninsuffizienz, bei der „Ödemkrank-

heit" durch Hungerschädigung der Gewebe und Blutgefäße (Schittenhelm und Schlecht), beim idiopathischen Ödem des Säuglings durch unzweckmäßige Ernährung neben einer unbekannten konstitutionellen Veranlagung (L. F. Meyer). Hieher gehört auch die Alkaliverarmung des Körpers bei der diabetischen Azidose, die Verarmung an Wasser und Salzen bei manchen Tuberkulosefällen (E. Meyer und Meyer-Bisch). Bei diesen Störungen sind Beziehungen zum vegetativen Nervensystem nicht eindeutig festgestellt.

Dagegen gibt es auch Veränderungen des Wasser- und Salzstoffwechsels, welche mit Sicherheit auf eine primäre Erkrankung des vegetativen Nervensystems zurückgeführt sind. Hierher gehören:

1. Der Diabetes insipidus. Charakterisiert ist dieses Krankheitsbild durch Polyurie mit extremer Hyposthenurie, Polydipsie und Blutveränderungen (meist Erhöhung der molekularen und Kochsalzkonzentration). Bei manchen Fällen ist die Polydipsie die Hauptursache, da durch Wasserentziehung die Symptome beseitigt werden können. Veil hat beobachtet, daß die überreichliche Aufnahme von Wasser sowohl bei der primären Polydipsie als beim normalen Menschen zu ähnlichen Veränderungen des Blutes und Urins führt wie der echte Diabetes insipidus (die primäre Polyurie). Er hat infolgedessen die experimentelle Polydipsie zur Erforschung der krankhaften Polydipsie und Polyurie mit Recht herangezogen.

Er fand zunächst: einmalige Zufuhr einer größeren Wassermenge (1500 ccm) führt zu negativer Wasserbilanz, die Urinmenge beträgt 123—138% der aufgenommenen Flüssigkeit. Die Wasserbilanz des Blutes ist davon abhängig, wie rasch die renale und extrarenale Ausscheidung des Wassers erfolgt. Geschieht diese spät, so kommt es zu einer geringen Verdünnung des Blutes; doch kommt auch eine Eindickung des Blutes vor, noch bevor das Wasser aus dem Darm resorbiert sein kann (von Veil allerdings nur durch Bestimmung des Serumeiweißes und nicht der Erythrozyten, demnach nicht einwandfrei bewiesen). Veil erklärt diese Eindickung als reflektorische Erscheinung in Analogie zu der von Cow nachgewiesenen diuretischen Wirkung eines Hormons aus der Intestinalschleimhaut. Beim Wasserversuch überschreitet die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes stets die Norm, also führt die Zufuhr einer größeren Flüssigkeitsmenge stets zur Mobilisierung von osmotisch wirkenden Substanzen in den Geweben und zu ihrer Ausschwemmung ins Blut. Die Tagesausscheidung des Kochsalzes ist, wie bereits lange bekannt, beim Wasserversuch gesteigert.

Der länger fortgesetzte, abnorme Wasserkonsum (6 Liter pro die) „führt zu einer gewissen Umwälzung des Wasserwechsels, die die Zeit der gesteigerten Wasserzufuhr überdauert". Dabei ist die renale Wasserausscheidung prozentual gesteigert, die Gewebe verlieren an Kochsalzgehalt (negative Chlorbilanz), so daß der Organismus Salzzulagen zum größten Teil retiniert, d. h. er verhält sich, wie wenn er salzarm ernährt worden wäre. Im Blut besteht eine beträchtliche Anhäufung mineralischer Stoffe (δ gesteigert), der Wassergehalt des Blutes (am Serumeiweiß gemessen) nimmt nur in den ersten Tagen etwas zu, dann allmählich ab. Die Hyperosmose im Blut kann meines Erachtens als Überkompensation gedeutet werden. „Außerdem tritt eine Vermehrung des Durstgefühles ein, was wohl auf die prozentuale Zunahme der kristalloiden Stoffe im Blute zu beziehen ist (L. R. Müller).

Die Mehrzahl der zunächst als Diabetes insipidus erscheinenden Fälle zeigt die nämlichen Veränderungen, wie sie nach experimentellem Vieltrinken eintreten und sind deshalb nach Veil als primäre Polydipsien aufzufassen. Die Steigerung der Urinmenge sowie die osmotischen Veränderungen im Blut und Gewebe sind hier exogen, d. h. durch gesteigerte Wasserzufuhr bedingt; sie sind nur deshalb von Dauer, weil die anfänglich artefiziell bewirkten osmotischen Veränderungen des Blutes und der Gewebe ihrerseits das abnorme Durstgefühl unterhalten und so durch fortgesetzte Wasserzufuhr stets wieder von neuem hervorgerufen werden. Durch Entziehung der abnormen Flüssigkeitszufuhr gehen die Störungen sehr bald zurück: Die Harnmenge wird in wenigen Tagen, aber nicht sofort normal, das spezifische Gewicht des Harns steigt rasch zur Norm, δ, Serumeiweiß und Kochsalz steigen zwar vorübergehend noch weiter über das schon vorher erhöhte Niveau, um nach einigen Tagen fortgesetzter Flüssigkeitsentziehung zur Norm abzufallen.

Strauß hat die Untersuchungen Veils über die experimentelle Polydipsie nachgeprüft und an zwei gesunden Personen nur zum Teil bestätigen können. Er fand, daß die Verringerung der Flüssigkeitszufuhr nach der Trinkperiode sofort ein Sinken der Harnmenge zur Folge hat. Die Kochsalzausscheidung war, wie auch Veil angibt, in der Trinkperiode vermehrt und gelegentlich bestand auch Erhöhung des δ. Im Gegensatz zu Veil stellte jedoch Strauß eine Verdünnung des Blutes (Hb und Erythrozytenbestimmung) und beträchtliche Anämie fest, welche die Trinkperiode überdauert; auch zeigte sich nicht vermehrter Durst, sondern sogar Widerwille gegen Wasser; es fehlten also die Erscheinungen der Wasserverarmung, „die einen Vergleich des experimentellen Vieltrinkens mit der Polydipsie des Diabetes insipidus erlaubten". Diese Nachprüfung ist sehr wichtig und zeigt, daß sich gesunde Menschen gegenüber der vermehrten Wasserzufuhr verschieden verhalten. Die von Veil beachtete Übereinstimmung des experimentellen Vieltrinkens mit der spontanen Polydipsie läßt sich also nur bei besonderer Konstitution erzielen. Die Ursache der primären Polydipsie kann nach Veil „irgendeine ganz gleichgültige" sein, z. B. Rachen- und Kehlkopfkatarrhe, große Schweiße, die zunächst bloß eine Durststeigerung bewirken, sie kann aber auch auf einer primären Polyurie beruhen und sich von einer Erkrankung nervöser Zentralorgane herleiten. (Die Polyurie nach Verletzung des Zwischenhirns und der Medulla oblongata ist ja bereits erwähnt.) Bei dieser Auffassung verwischen sich die Unterschiede zwischen der primären Polydipsie und der primären Polyurie. Die drei von Veil beschriebenen Fälle legen die Vermutung nahe, daß eine organische Erkrankung der vegetativen Zentren als Ursache der „primären Polydipsie" in Betracht kommt (Fall I: Beginn mit starker Nervosität, Erregbarkeit, schlechtem Schlaf, viel Durst. Fall II: Vor Jahren Schlafkrankheit, später Schädelbasisfraktur. Fall III: Lues cerebrospinalis.) Man wird so zu dem Schlusse gedrängt, daß schon bei der experimentell erzeugten Polydipsie eine konstitutionelle Disposition in der Richtung zum Insipidus vorliegen muß und daß die spontane Polydipsie zum mindesten aus einer primären Polyurie hervorgeht. Es ist möglich, daß der Reiz für die primäre Polyurie bei diesen Fällen wieder abklingt und daß die Insipidussymptome nur durch das Vieltrinken unterhalten werden; wahrscheinlicher ist es meines Erachtens, daß eine organische Verwandtschaft zum echten Diabetes insipidus besteht,

daß aber der Reiz für die Polyurie nicht übermäßig stark ist. So kommt es, daß die Symptome des Diabetes insipidus bei diesen Fällen durch Flüssigkeitsentziehung latent, durch reichliches Trinken manifest gemacht werden können. Analoges gilt ja für viele Krankheitserscheinungen.

Immerhin kann man einstweilen mit Erich Meyer, Veil und anderen die primäre Polydipsie, heilbar durch Flüssigkeitsentziehung, und die primäre Polyurie, den echten Diabetes insipidus als unheilbar unterscheiden. Das ist praktisch besonders wichtig. Für die Differentialdiagnose ist in erster Linie der Durstversuch heranzuziehen. Beim echten Diabetes insipidus — es sei zunächst die „hyperosmotische Form" (Veil) besprochen — geht trotz des Durstens die Diurese weiter. Es kommt zu hochgradigen Wasserverlusten (mehrere Liter) auf Kosten des Blutes und der Gewebe. Das Blut wird weiterhin eingedickt unter Zunahme des Kochsalzgehaltes und der Gefrierpunktserniedrigung. Das spezifische Gewicht des Urins bleibt niedrig (meist unter 1010). Infolge der Wasserverarmung des Blutes und der Gewebe kommt es zu lebensbedrohlichen Erscheinungen, aber nicht zu Urämie, sondern zu Verdurstungsgefahr. Die primäre Polydipsie verhält sich bei der Flüssigkeitsentziehung anders: Die Urinsekretion stellt sich rasch auf die verringerte Flüssigkeitszufuhr ein, das Körpergewicht sinkt am Dursttag ein wenig; das spezifische Gewicht des Harns steigt zur Norm, im Blute kann eine leichte weitere Steigerung des δ und Kochsalzgehaltes stattfinden, die aber in den nächsten Tagen verschwindet. — Ist die Flüssigkeitszufuhr jedoch dem Belieben des Kranken überlassen, so findet sich bei der primären Polydipsie und dem echten Diabetes insipidus die gleiche auffallende Erscheinung: Polyurie trotz Wasserverarmung des Blutes, Hyposthenurie und Oligochlorurie trotz Hyperchlorämie.

Sucht man zur Erklärung dieser eigentümlichen Symptome nach Organveränderungen, so ist zunächst zu erwähnen, daß an der Niere pathologisch-anatomisch keine krankhaften Veränderungen zu finden sind. Auch funktionell erweist sich die Niere unter geeigneten Versuchsbedingungen intakt (Ausscheidung von Kochsalz, Harnstoff, Jodkali, Milchzucker, Ferrozyannatrium), nur ist die Ausscheidung der gelösten Stoffe an größere Urinmengen gebunden als beim Normalen (E. Meyer, Leschke). Eine Retention harnfähiger Substanzen wie bei der Zwangspolyurie der Nierenkranken ist aber nicht nachweisbar. Ferner wird durch Pituitrin das Konzentrationsvermögen gehoben, was bei der Schrumpfniere nicht der Fall ist.

Es besteht aber doch eine Neigung zu Kochsalzretention (Lichtwitz). Während beim Gesunden der Wasserversuch zu starker Kochsalzausschwemmung führt, ist dies beim Diabetes insipidus nicht der Fall. Eine Kochsalzzulage wird vom Insipiduskranken bei fixierter Flüssigkeitszufuhr zum größten Teil retiniert. Durch Pituitrin erreicht der Harn zwar höheres spezifisches Gewicht, aber hauptsächlich durch Zunahme der Achloride (Lichtwitz, Veil). Bei gleichmäßiger Kochsalzzufuhr zeigt die Kochsalzausscheidung auffallende Schwankungen; dabei bleiben die Maximalwerte weit hinter der Zufuhr zurück (Oligochlorurie, Veil). Wir konnten selbst beobachten, daß die Kochsalzausscheidung einer Insipiduskranken im Vergleich zu der einer gesunden Kontrollperson bei völlig gleicher Kost viel zu gering war. Verfolgt man aber die Kochsalzausscheidung durch längere Perioden, dann finden sich plötzlich

für kurze Zeit abnorm hohe Werte unter gleichzeitiger Steigerung der Polyurie, während die Schwankungen der Kochsalzausscheidung unterhalb 15 g von der Urinmenge unabhängig sind, z. B. wurden gelegentlich 11 100 ccm Urin mit 5,5 g NaCl, 8000 ccm Urin mit 14,4 g NaCl ausgeschieden. Diese Neigung zu chronischer Retention des Kochsalzes und anfallsweisen Ausschwemmungsperioden legt den Vergleich mit dem Verhalten der Harnsäure bei der Gicht nahe (zu geringe Ausscheidung, gesteigerte Blutwerte, krisenartige Ausschwemmung).

Auf jeden Fall spielt die Kochsalzzufuhr eine große Rolle hinsichtlich der Krankheitssymptome; durch kochsalzarme Kost wird der Durst und die Urinmenge wesentlich verringert (Tallquist, Veil), aber doch nicht auf die Norm. Der Widerwille gegen stark gesalzene Speisen (hiesiger Fall) spricht ebenfalls dafür, daß eine Retention von Kochsalz stattfindet, während der Normale bei gleicher Polyurie an Kochsalz verarmen würde. Veil hat den Beweis erbracht, daß an der Kochsalzretention extrarenale Ursachen beteiligt sind (Fall Wendling). Meines Erachtens wirkt aber sicher die Niere mit, denn sonst könnte bei dem vermutlich gesteigerten Kochsalzgehalt der Gewebe und der stets nachweisbaren Hyperchlorämie die Kochsalzausscheidung nicht so gering sein.

Wegen der therapeutischen Wirkung des Pituitrins (v. d. Velden) wurde früher der Diabetes insipidus auf eine Erkrankung der Hypophyse (Insuffizienz) zurückgeführt. Aschner dachte auf Grund der experimentellen Zwischenhirn-Stichpolyurie zuerst an die Möglichkeit, daß eine Erkrankung des Zwischenhirns dem Diabetes insipidus zugrunde läge. Leschke hat die Sektionsbefunde bei Diabetes insipidus ausführlich aus der gesamten Literatur zusammengestellt und den Nachweis geführt, daß Erkrankung der Hypophyse allein nicht zum Diabetes insipidus führt; nur wenn der krankhafte Prozeß auf das Zwischenhirn übergreift, entsteht Diabetes insipidus. Außerdem ist eine Reihe von Insipidusfällen obduziert, bei denen allein am Zwischenhirn krankhafte Veränderungen bestanden, während die Hypophyse intakt war. Auch die Tierversuche (Leschke, Cushing, Camus und Roussy, Houssay) beweisen, daß Exstirpation der Hypophyse nicht zu Diabetes insipidus führt, wohl aber daß Verletzungen des Zwischenhirns mehr oder weniger lang dauernde Polyurie und zwar meist mit Hyperchlorämie (Leschke) verursachen.

Es fragt sich nun, wie die Polyurie vom Hypothalamus ausgelöst wird. Der direkte Nervenweg zur Niere kann nicht der entscheidende sein, denn der Zwischenhirnstich führte bei Houssays Versuchen trotz Entnervung der Nieren zu Polyurie. Da nun für die Diurese, wie bereits ausgeführt, der Zustand der Gewebe und der damit parallel gehende Zustand des Nierengewebes primär maßgebend ist, muß an einen abnormen Zustand der Gewebe gedacht werden. Die Bildung eines chlorarmen und sehr verdünnten Urins würde sich beim Gesunden dann finden, wenn die Körpergewebe chlorarm, aber wasserreich wären. Dies wäre beim Gesunden aber nie mit einer hyperosmotischen und hyperchlorämischen Blutbeschaffenheit verbunden. Schon daraus geht hervor, daß beim Diabetes insipidus der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe gestört sein muß.

Die Art dieser Störung ist in letzter Zeit durch E. Meyer und Meyer-Bisch wesentlich geklärt worden. Sie beobachteten, daß bei einem Falle von echtem Diabetes insipidus im Durstversuch 2000 ccm Urin ausgeschieden

wurden, wobei das Blut aber nur um 1000 ccm eingedickt wurde (Hb- und Serumeiweißbestimmung); infolgedessen mußten 1000 ccm Flüssigkeit aus den Geweben ins Blut eingeströmt sein. Aus dem Kochsalzgehalt des Blutes ließ sich berechnen, daß dies eine hypotonische Kochsalzlösung gewesen sein mußte. Gleichzeitig erfolgte aber die Wasserdiurese durch die Niere so rasch, daß das Blut trotz des Einstroms hypotonischer Lösung noch weiter eingedickt wurde. Gewebe und Niere verhalten sich also völlig analog: sie geben überreichliche Mengen hypotonischer Flüssigkeit an das Blut (über die Lymphe) bzw. in die Harnwege ab. Dies kann zwei Gründe haben: 1. Entweder enthalten die Gewebe abnorme Mengen hypotonischer Kochsalzlösung, was dann als Reiz für die Wasserdiurese wirken würde. Für diese Annahme bestehen keine Beweise. Oder die Wasserabgabe der Gewebszellen an die Lymphe und der Nierenzellen an den Harn ist primär gesteigert. Dies wäre also gleichbedeutend mit einer Verminderung der Fähigkeit, Wasser zu retinieren, so daß die Gewebe und die Niere Wasser an die Lymphe bzw. den Harn nicht nur bei übernormalem Wassergehalt, z. B. beim Wasserversuch abgeben, sondern auch bei normalem, ja selbst unternormalem Wassergehalt. So kommt es bei verringerter Flüssigkeitszufuhr rasch zu bedrohlichen Verdurstungserscheinungen. Daß die vermehrte Wasserabgabe der Gewebe und der Niere die Hauptrolle bei der Insipiduspolyurie spielt, geht auch aus der Pituitrinwirkung hervor. Das Pituitrin bewirkt beim Normalen und ganz besonders beim Diabetes insipidus eine Verringerung der Harnmenge mit Steigen des spezifischen Gewichtes (da die absolute Menge der Fixa gleichbleibt) und gleichzeitig bewirkt es nach E. Meyer eine Verringerung der Lymphbildung mit prozentualer Zunahme der Fixa. Da umgekehrt Theozin sowohl die Sekretion der Nierenzellen als auch die Lymphbildung steigert, verhalten sich also Lymphbildung und Diurese gegenüber Pituitrin bzw. Theozin völlig gleich: sie werden durch Pituitrin gehemmt, durch Theozin gesteigert. Sie müssen also meines Erachtens sehr verwandte Prozesse sein, was ja auch daraus hervorgeht, daß sie im Prinzip der gleichen Funktion, nämlich der Entfernung von Stoffwechselprodukten in elektrolythaltiger wässeriger Lösung dienen. Und so schließt auch E. Meyer aus seinen Befunden, daß beim Diabetes insipidus eine „gleichartige Störung für den Austausch zwischen Gewebe und Blut wie auch zwischen Blut und Niere anzunehmen ist". Es liegt also seitens der Körperzellen eine Steigerung der Lymphbildung mit Verdünnung der Lymphe, seitens der Niere eine Steigerung der Harnbildung mit extremer Verdünnung des Harns vor.

Veil hat bisher das wesentliche des Diabetes insipidus in den Geweben gesucht: „Die wahre Ursache dürfte wohl in der Veränderung der chemischen bzw. physikalischen Zusammensetzung des Substrates zu suchen sein, mit dem die Nieren zu arbeiten haben, d. h. der Gewebssäfte und des Blutes." Oehme vermutet die primäre Störung in der Niere und nimmt eine „erhöhte Empfindlichkeit für den hydrämischen Reiz" an. Leschke denkt bereits an eine kombinierte Störung in den Geweben und Nieren, indem er sagt: „Die Nieren besorgen die osmotische Regulation des Blutes nicht selbständig in der Weise, daß sie automatisch jeden in erhöhter Konzentration im Blute vorhandenen Stoff ausscheiden, sondern die Diurese regelt sich nach dem gesamten Wasser- und Molenhaushalt." Aber erst E. Meyer hat den Parallelismus

zwischen Lymphbildung und Wasserdiurese aufgedeckt und so die bisher divergierenden Auffassungen wohl mit Recht durch eine einheitliche ersetzt.

Wie ist nun diese Störung mit den anatomisch nachgewiesenen Veränderungen des Zwischenhirns und der Wirkung des Pituitrins in Zusammenhang zu bringen? Das Pituitrin ist sicher nicht der alleinige Regulator für die Wasserabgabe der Zellen, denn es beseitigt die Störung selbst in größten Dosen nie völlig und bei Exstirpation oder Zerstörung der Hypophyse entsteht kein Diabetes insipidus. Also muß noch ein anderer Regulationsfaktor vorhanden sein, der beim Diabetes insipidus insuffizient ist. Das Zwischenhirn kommt vermutlich nicht unmittelbar in Betracht, da es nicht mit allen Gewebszellen in direkter nervöser Verbindung steht und da Houssay auch bei entnervten Nieren die Zwischenhirnpolyurie fand. Das Zwischenhirn muß also durch Vermittelung eines noch unbekannten innersekretorischen Momentes den Wasser- und Kochsalzumsatz der Zellen regulieren. — Manche Frage ist noch offen. So wäre besonders der Kochsalzgehalt und der osmotische Druck der Gewebe zu ermitteln. Soviel scheint aber festzustehen, daß beim Diabetes insipidus der Wasser- und Kochsalzwechsel gleichzeitig verändert ist. Die Wasserabgabe der Zellen ist gesteigert und gleichzeitig besteht eine Neigung zur Kochsalzretention. Beide Störungen sind durch eine primäre Erkrankung des Zwischenhirns verursacht.

Die übrigen Symptome sind sekundärer Art: die Hyposthenurie beruht nicht auf einer allgemeinen Konzentrationsstörung der Nieren, sondern auf gesteigerter Wasserdiurese bei intakter Ausscheidungsfähigkeit der Fixa. Nur hinsichtlich des Kochsalzes bzw. des Chlors besteht Neigung zur Retention (wie ja überhaupt die Chlorausscheidung eine Sonderstellung in der nervösen Beeinflussung der Nierenfunktion einnimmt, vgl. Ellinger). Die Hyperchlorämie ist durch die Retention des Kochsalzes bedingt, der gesteigerte Durst durch die Hyperosmose des Blutes.

Von Interesse ist das plötzliche Nachlassen der Pituitrinwirkung bei länger fortgesetzten Gaben. Nach einigen (3—4) Tagen tritt ein plötzlicher „Wassersturz" (Veil) ein, d. h. ein erheblicher Körpergewichtsverlust durch starke renale und extrarenale Wasserabgabe. Das Pituitrin ist also plötzlich unwirksam geworden, wird aber nachher wieder wirksam. Diese Beobachtung Veils konnten wir selbst an einem Fall bestätigen. Mit dem Wassersturz kam es zu starker Kochsalzausschwemmung. Veil erklärt sich diese Erscheinung mit der Annahme, daß das Pituitrin beim Diabetes insipidus die Wasserretention der Gewebe nur so lange fördert, als die Gewebe wasserverarmt sind; haben sie den normalen Wassergehalt erreicht, wird es unwirksam, und erst wenn die Wasserverarmung wieder eingetreten ist, wirkt es wieder. Wenn jedoch die Pituitrinwirkung nur bei Wasserverarmung der Gewebe einträte, müßte sie meines Erachtens auch bei der hyposmotischen Form des Diabetes insipidus zu beobachten sein. Dies ist aber nicht oder nur in geringem Grade der Fall. Es ist deshalb wahrscheinlicher, daß die Pituitrinwirkung gleichzeitig vom Wasser- und Salzgehalt, also den osmotischen Verhältnissen der Gewebe abhängig ist. Da die Wasser- und Kochsalzbilanz der hyperosmotischen Insipiduskranken sehr schwankt, kann hierin der Grund dafür liegen, daß das Pituitrin beim gleichen Fall einmal wirkt, das andere Mal nicht (Beobachtung in hiesiger Klinik).

Veil unterscheidet neben dem hyperosmotischen-hyperchlorämischen Diabetes insipidus noch eine weitere Form der Erkrankung, welche die Polydipsie und Polyurie mit der gewöhnlich vorkommenden Form gemeinsam hat, sich jedoch von dieser durch eine Neigung zu Hyposmose im Blut, Hypochlorämie und Hyperchlorurie (nicht prozentual), durch energische Tendenz zur Erhaltung des allgemeinen Wasserbestandes im Durstversuch (selbst durch Einschränkung der extrarenalen Wasserabgabe) sowie durch positive Theozinreaktion (am Theozintag starke Wasser- und Chlorausschwemmung, am darauffolgenden „Reparationstag" Einsparung von Wasser und Chlor) und fehlende, besser gesagt geringe Pituitrinwirkung unterscheidet. Diese „hyposmotische" Form ist, wie Veil selbst angibt, äußerst selten. Die scharfe Trennung der beiden Formen dürfte aber nicht in allen Fällen möglich sein. So hat schon Bauer gegen Veils Einteilung protestiert, und wir selbst haben einen hyperosmotischen Fall beobachtet, der sich im Theozinversuch so verhielt, wie es nach Veil der hyposmotische tun sollte. Es gibt also Mischformen, wenn auch die von Veil beschriebenen vier Fälle zwei scharf trennbaren Typen anzugehören scheinen. Veil führt den hyposmotischen Diabetes insipidus darauf zurück, daß „der ganze Organismus auf eine niedrigere osmotische Stufe eingestellt ist". Sicher liegt auch hier eine gleichzeitige Störung des Wasser- und Salzhaushalts vor. Über Beziehungen dieser Form zum vegetativen Nervensystem ist noch nichts Sicheres bekannt, doch handelt es sich höchstwahrscheinlich auch um primäre Erkrankung vegetativer Zentren. Sollten sich Veils Vermutungen bestätigen, so wäre an Veränderungen des Zentralnervensystems in der Gegend des Salz- und Wasserstichs (Boden des 4. Ventrikels) zu denken, da Verletzungen dieser Gegend zu Polyurie, Polychlorurie und Hypochlorämie führen. Sektionsbefunde stehen aber noch aus.

Die Zentra des Zwischenhirns wirken fördernd auf die Wasser-, hemmend auf die Chlorausscheidung (also hyperchlorämisch und hyperosmotisch), die Zentra im verlängerten Mark fördernd auf die Wasser- und auf die Chlorausscheidung (also hypochlorämisch und hyposmotisch). Infolgedessen sind auf dem Gebiete der Osmoregulation und des Diabetes insipidus mannigfaltige Kombinationen von Störungen möglich.

2. Die primäre Oligurie. Nachdem die zentral-nervöse Ursache des Diabetes insipidus schon längere Zeit erkannt war, ist es merkwürdig, daß nicht auch das Gegenstück, nämlich zentral bedingte Oligurien, schon häufiger beobachtet wurden. Hierher gehören jedoch nur vereinzelte Beobachtungen. A. Loeb (zitiert nach Veil) weist darauf hin, daß die eiweißhaltigen Urine bei der orthostatischen Albuminurie auch oligurisch sind, und J. Bauer erwähnt „primäre Oligurie" als Zeichen neuropathischer Konstitution. Doch erst Veil hat kürzlich drei Fälle ausführlich beschrieben, bei denen es sich um eine von den vegetativen Zentren ausgelöste Oligurie handelte. Wegen der prinzipiellen Bedeutung dieser Fälle seien sie im einzelnen hier angeführt.

In dem **ersten Fall** handelte es sich um eine 44jährige Patientin mit arteriolosklerotischer Schrumpfniere und Hypertonie, aber normalem RN. Gleichzeitig mit „zerebralen Krisen" (Hemiparese, Aphasie, später Erbrechen, Koma) trat zuerst Polyurie, Polychlorurie, Hypochlorämie (also entsprechend einer Theozinreaktion), später Oligurie mit extremer Herabsetzung der Chlorausscheidung (0,08%) ein. Unter Steigerung der Harnmenge und der Chlorausscheidung erfolgte Wiederherstellung des Wohlbefindens.

Auf die Nephrosklerose kann die einmalige Störung der Urinabsonderung nicht zurückgeführt werden; es muß sich wohl um einen der Theozinwirkung entsprechenden, am Zentralnervensystem angreifenden Reiz (arteriolosklerotische Zirkulationsstörung im verlängerten Mark?) gehandelt haben.

Beim zweiten und dritten Fall handelte es sich um „habituelle Oligurien" bei vegetativen Neurosen.

2. Fall: 27 jährige unverheiratete Dame. Nach psychischem Trauma allmählich sich entwickelnde Amenorrhöe, fünfmal anfallsweise Gedunsenheit des Gesichtes und ganzen Körpers. Klinische Beobachtung: sehr labiles Körpergewicht. Urin 400—500 bei normaler Wasserzufuhr, NaCl- und N-Ausscheidung ebenfalls abnorm nieder. Während der Schwellungsperiode (in 17 Tagen 19 kg Wasser retiniert, nie subkutane Ödeme, sondern nur enorme Quellung der gesamten Gewebe) nimmt die Urinmenge etwas zu; ohne ersichtliche Veranlassung gingen die Schwellungen wieder zurück, und zwar ohne Steigerung der Urinmenge, also rein durch extrarenale Wasserabgabe. Bei 10 g NaCl-Zulage nimmt das Körpergewicht um 2 kg zu, wobei die NaCl-Ausscheidung ganz minimal ist (0,8—1,4 g täglich). Thyreoidin hatte keinen Einfluß auf die Schwellungsvorgänge; auf Ovoglandol trat Stabilisierung des Körpergewichts ein.

Die Prüfung des vegetativen Nervensystems ergab: auf Adrenalin starke Hyperglykämie (190 mg% nach 60 Minuten), also sympathisch sehr leicht erregbar, am Herzgefäßapparat aber gute parasympathische Gegenregulation (Blutdruck und Pulsfrequenz nur wenig ansteigend). Der Atropinversuch ergab „einen schwer durchbrechbaren parasympathischen Tonus". Also das ganze vegetative Nervensystem sehr leicht erregbar, aber Vorwiegen des parasympathischen Tonus (Bradykardie, niederer Blutdruck, verminderter Stoffumsatz, Oligurie). Neigung der Gewebe zur Quellung im Gegensatz zu D. i., bei dem verstärkte Wasserabgabe besteht.

3. Fall: 40 jährige Frau. Früher während der Gravidität Erbrechen, Schlaflosigkeit, Neuralgien. Die 3. Gravidität deshalb unterbrochen. Seit 1917 öfters Anschwellung an der Außenseite der beiden Unterschenkel. In solchen Zeiten in 48 Stunden oft 5 kg zugenommen. Neigung zu Blutextravasaten, starker Hautschmerzempfindlichkeit. Urin: Oligurie (im Durchschnitt 400), spezifisches Gewicht und Δ hoch, NaCl- und N-Gehalt nieder). Bettruhe bewirkt Steigerung der Urinmenge. Die Oligurie während der klinischen Beobachtung stets durch vermehrte Perspiration kompensiert, wahrscheinlich auch Kochsalz vermehrt durch die Haut ausgeschieden. NaCl-Zulagen führten zu NaCl-Retention (aber ohne Wasserretention). Thyreoidin beförderte die Diurese nicht und war auch sonst von schlechter Wirkung, Kalziumchlorid (1 g intravenös) wirkte günstig auf NaCl- und N-Ausscheidung, besonders aber wirkte $^1/_2$ mg Jodkali täglich günstig auf die Diurese (ungefähr normale Urinmenge). Da mit der Steigerung der Oligurie wiederholt gleichzeitig die Struma unter starker Gesichtsrötung und Exophthalmus zunahm, vermutet Veil, daß „rein vasomotorische Faktoren die bedeutsamste Rolle in diesem Falle spielten; Gefäßdilatation in der Haut, den endokrinen Drüsen und dem retrobulbären Gewebe ging mit abnormer Vasokonstruktion der Nierengefäße einher". Diese vaskulären Parallelsymptome der Oligurie waren durch Kalziumchlorid sehr gut beeinflußbar. Die Prüfung des Falles mit Adrenalin und Atropin ergab fast völlig das gleiche Resultat wie bei Fall 2, d. h. leichte Erregbarkeit des gesamten vegetativen Systems mit Überwiegen parasympathischer Erregbarkeit (unempfindlich gegen Atropin).

Es bestand also bei beiden Fällen Verminderung der Urinmenge mit Schwellungszuständen der Gewebe. Während der Schwellungsperioden parasympathische Erscheinungen: Erbrechen, Zunahme der Bradykardie, Stoffwechselverminderung. Ferner Amenorrhöe durch pathologische vasomotorische Hemmung. Beide Fälle sind durch Übererregung des gesamten vegetativen Systems ausgezeichnet. Bei Fall 2 bestand vorwiegend parasympathische Betonung, bei Fall 3 war das ganze sympathische System gleichzeitig übererregt. Die Gegensätze der beiden Fälle bezieht Veil im wesentlichen auf das nicht gleichartige „Verhalten in der Regulierungsbereitschaft der Vasomotoren, letzten

Endes infolge einer fehlerhaften Anlage und Funktion des vegetativen Nervensystems". Veil schließt aus seinen Befunden wohl mit Recht, daß „pathologische Oligurien durch zerebrale Vorgänge bedingt sein können, daß sie aber auch bei anderen schweren vegetativen Neurosen als der orthostatischen Albuminurie vorkommen. Im gewissen Sinne stellen sie den umgekehrten Prozeß wie der Diabetes insipidus dar; so wie dieser mit einer gesteigerten Wasserabgabe der Gewebe einhergehen kann, so können sich bei den Oligurien abnorme Quellungszustände der Gewebe finden". Meines Erachtens ist es noch nicht entschieden, ob diese Oligurien auf rein vasomotorische Störungen zurückgeführt werden können oder ob es sich nicht wie beim Diabetes insipidus auch um Störungen des Stoffaustausches zwischen Geweben, Blut und Lymphe handelt.

Außerdem hat Veil noch einen Patienten beobachtet, der an orthostatischer Albuminurie, schwerer spastischer Obstipation und Ödemen bis zu den Knien erkrankt war. Durch größte Atropindosen (3 mal 3 mg pro die) ließen sich die Ödeme und die Obstipation beseitigen. Auch in diesem Falle dürfte eine vegetativnervöse Störung des Wasserhaushaltes vorgelegen haben.

3. Eine **isolierte Störung des Salzstoffwechsels** in Abhängigkeit vom vegetativen Nervensystem beschreibt Jungmann.

Bei einem 28 jährigen Mann aus gesunder Familie, der früher immer gesund war, kam es zur Entwicklung hochgradiger Ödeme. Eine Erkrankung des Herzens und der Nieren war auf Grund genauester Untersuchung auszuschließen. Als Krankheitssymptome bestanden neben den Ödemen: trockene dünne Haut, Haarausfall; die Röntgenaufnahme des Schädels zeigte „den Sellaboden stark abgeflacht, den Sellarücken hochgradig aufgelockert und verbreitert". Die Augenuntersuchung ergab konzentrische Einengung des Gesichtsfeldes. Es lag also höchstwahrscheinlich ein suprasellarer Tumor vor. Während der klinischen Beobachtung „ein zerebraler Krampfanfall mit tonischer Starre des ganzen Körpers, oberflächlicher stridoröser Atmung und Bewußtlosigkeit, Tachykardie". Später ein weiterer Anfall von Tachykardie.

Die Untersuchung des Salz- und Wasserhaushaltes ergab: bei kochsalzarmer Kost (7—8 g) blieb das Körpergewicht (50 kg) und die Ödeme konstant. Urinmengen 800 bis 1000 ccm, spezifisches Gewicht 1015. Eine Änderung der Kost (salzfrei ?) hatte mächtige Diurese (4—6 Liter) und Sinken des Körpergewichts auf 41 kg zur Folge. Rückkehr zu gewöhnlicher Kost bewirkte sofort wieder Gewichtszunahme auf 47 kg. Die Ödembildung konnte nur durch salzarme Kost (6—7 g) verhindert werden. Im Blut bestand ausgesprochene Hydrämie (Serumeiweiß 4—5%) und Hypochlorämie (Kochsalz 0,43—0,48%). Durch Salzbelastung starke Zunahme der Ödeme und des Körpergewichts (3 kg); Thyreoidin und ebenso Theozin führten prompt zur Entwässerung. Gesteigerte Zufuhr von Wasser (3 Liter pro Tag) durch mehrere Tage hindurch hatte keine Wasserretention zur Folge. Pituitrin war ohne Wirkung auf die Salz- und Wasserdiurese.

Jungmann führt die beobachtete Störung des Salzstoffwechsels mit Recht auf „eine Alteration der vegetativen, im Zwischenhirn gelegenen Zentren" zurück, verursacht durch einen suprasellaren Tumor. Mit dem hyposmotischen Diabetes insipidus bestand Übereinstimmung hinsichtlich der Hydrämie und Hypochlorämie, der positiven Theozin- und der negativen Pituitrinreaktion, dagegen fehlte die pathologische Steigerung der Wasserdiurese. Letztere war an sich nicht gestört und in ihrem Umfang nur von der Salzretention abhängig.

Nachdem durch Veil und Jungmann die Aufmerksamkeit darauf gelenkt worden ist, daß außer dem Diabetes insipidus noch andersartige Störungen des Wasser- und Salzhaushaltes durch Erkrankungen der vegetativen

Nervenzentren zustande kommen, ist wohl zu erwarten, daß in nächster Zeit weitere Beobachtungen über dieses interessante Gebiet angestellt werden.

Ob die Veränderungen des Salzstoffwechsels, wie sie Veil bei einer Patientin mit Diabetes mellitus beschrieben hat (Retention von Kochsalz in der zuckerfreien Periode, durch Kochsalzbelastung beträchtliche Steigerung der Hyperglykämie und Wiedereintreten der Glykosurie, Besserung der Kochsalzausscheidung und der diabetischen Symptome durch Ovoglandol), vegetativnervös bedingt sind, ist kaum anzunehmen; Veil selbst behauptet dies auch nicht. Weiterhin beschreibt Helmuth Freund einen Fall, der jahrelang an Diabetes insipidus gelitten hatte und später einen Diabetes mellitus bekam, an dem er in typischem Koma zugrunde ging. Freund nimmt für beide Erkrankungen eine gemeinsame Ursache in den vegetativen Zentren an. Dies halte ich nicht für wahrscheinlich: denn für den Diabetes mellitus ist es durchaus nicht erwiesen, daß eine primäre Erkrankung des Zwischenhirns vorliegt (die Pankreasveränderungen stehen bisher doch sehr im Vordergrund), und wenn für Diabetes mellitus und insipidus eine einheitliche Organätiologie bestände, müßten sich beide Erkrankungen öfter kombiniert finden.

V. Das Säure-Basengleichgewicht.

Die Reaktion des Blutes ist bekanntlich schwach alkalisch. Will man den Grad dieser Alkaleszenz messen, so muß man eine potentielle und eine aktuelle Alkaleszenz unterscheiden. Die potentielle Alkaleszenz wird titrimetrisch, z. B. durch Zusetzen $\frac{n}{10}$ Salzsäure bis zum Auftreten saurer Reaktion bestimmt; dabei müssen alle an sich fast neutralen Puffersubstanzen des Blutes erst abgesättigt werden, bis die saure Reaktion zum Durchbruch kommt. Die potentielle Alkaleszenz hat zwar auch eine biologische Bedeutung, indem sie zeigt, daß das Blut große Mengen Säuren binden kann, bevor es sauer reagiert. Aber die potentielle Alkaleszenz ist insofern bedeutungslos, als sie in ihrem vollen Umfang weder bei physiologischen noch pathologischen Prozessen in Wirkung tritt. Insbesondere ist die Regulation des Säure-Basengleichgewichts ausschließlich auf die „aktuelle Reaktion" des Blutes (Pfaundler) eingestellt. Unter der aktuellen Reaktion des Blutes wird das Verhältnis der freien Wasserstoff- zu den freien Hydroxylionen verstanden. Die Hydroxylionen überwiegen an Zahl etwas über die Wasserstoffionen und hiedurch ist die alkalische Reaktion bedingt. In der physikalischen Chemie ist es Brauch, die Reaktion einer Flüssigkeit durch die Wasserstoffionen zu bezeichnen; da das Produkt aus Wasserstoff- und Hydroxylionen in Wasser stets das gleiche ist (unabhängig von saurer, alkalischer oder neutraler Reaktion), so folgt, daß eine Verminderung der Wasserstoffionen unbedingt mit einer Vermehrung der Hydroxylionen verbunden sein muß, und deshalb ist es möglich, durch Bezeichnung der einen Ionenart die Reaktion auszudrücken, einerlei ob diese Ionenart oder die andere überwiegt. Im neutralen Wasser bei 37° beträgt die Konzentration der Wasserstoffionen $1{,}6 \cdot 10^{-7}$ g im Liter oder in der „Wasserstoffzahl", d. h. dem negativen Exponenten von 10 ausgedrückt, nachdem der Faktor 1,6 in den Exponenten gesetzt ist: $1{,}6 \cdot 10^{-7} = \frac{1{,}6}{1{,}6} \cdot 10^{-7 + \log 1.6}$

$= 1 . 10^{-7} + 0{,}20412 = 10^{-6{,}8}$, also 6,8. Das arterielle Blut enthält dagegen nur 0,44 . 10^{-7} g Wasserstoffionen im Liter oder in der Wasserstoffzahl ausgedrückt 7,35. Die Werte schwanken nach H. Straub und Meier normalerweise zwischen 7,30 und 7,42. Das Überwiegen der alkalischen Ionen im Blut ist bedingt durch das Verhältnis der gebundenen zur freien Kohlensäure (etwa 15 : 1); die Wasserstoffionenkonzentration ergibt sich also nach Henderson aus der Gleichung $C_H = \frac{H_2CO_3 . K}{NaHCO_3 . K'}$, wobei K die Dissoziationskonstante der Kohlensäure bedeutet. Genauer ist die Formulierung nach Hasselbalch: $C_H = \frac{H_2CO_3 . K}{NaHCO_3 . \delta'}$, wobei K die Dissoziationskonstante der Kohlensäure, δ die des Bikarbonates bedeutet.

Hasselbalch und später Straub haben nachgewiesen, daß die aktuelle Reaktion des Blutes sicherer als durch elektrometrische Methoden (Gasketten) durch Bestimmung der freien und der gebundenen Kohlensäure des Blutes ermittelt werden kann. Die freie Kohlensäure des (arteriellen) Blutes entspricht dem Kohlensäuregehalt der Alveolarluft und wird durch Analyse dieser bestimmt (Methode Haldane); die gebundene wird durch Abzug der freien von der Gesamtkohlensäure (Methode Barcroft) berechnet. Dabei muß nach Hasselbalch die Gesamtkohlensäure bei 40 mm CO_2 - Spannung und nicht bei der alveolären CO_2-Spannung ermittelt werden. Letzteres ergibt die „regulierte Wasserstoffzahl, die trotz vermehrten Zuflusses saurer Valenzen in das Blut normal gefunden werden kann, weil durch die regulatorischen Einflüsse (Atmung u. a.) die CO_2-Abgabe gesteigert und so die normale aktuelle Reaktion wiederhergestellt wird, während die auf 40 mm CO_2-Spannung „reduzierte" Wasserstoffzahl den vermehrten Zufluß saurer Valenzen scharf anzeigt.

Da in der Gleichung $C_H = \frac{H_2CO_3 . K}{NaHCO_3 . \delta}$ die Dissoziationskonstanten unveränderlich sind, muß die aktuelle Reaktion des Blutes bei Zunahme der freien CO_2 und Gleichbleiben des Bikarbonats saurer werden, bei Zunahme des Bikarbonats und gleichbleibender freier CO_2 alkalischer. Ebenso wird das Blut saurer, wenn das Bikarbonat bei gleichbleibender freier CO_2 abnimmt. Eine Alkalose des Blutes liegt also vor, wenn die freie Kohlensäure vermindert, die gebundene aber gleichgeblieben ist; eine Azidose entsteht, wenn irgendwelche Säuren die Kohlensäure aus dem Natriumbikarbonat vertreiben und so ein neutrales Alkalisalz bilden. Da diese Säuren an das Alkali gebunden mit dem Urin ausgeschieden werden, tritt eine Alkaliverarmung des Körpers ein. Der Körper sucht die Verminderung des Natriumbikarbonats und das dadurch bedingte Überwiegen der Wasserstoffionen auszugleichen, indem er freie Kohlensäure vermehrt abgibt (durch forcierte Atmung); dies ist aber nur bis zu einem gewissen Betrage möglich und deshalb entsteht, wenn der Zufluß unverbrennlicher, nichtflüchtiger (durch die Atmung nicht abgebbarer) organischer Säuren andauert, der von Naunyn als Azidose bezeichnete Zustand.

Normalerweise ist aber die Wasserstoffzahl des Blutes sehr konstant. Trotzdem ständig Lösungen und Substanzen von den Geweben in das Blut einströmen, welche eine andere Reaktion haben als das Blut, bleibt doch die aktuelle Reaktion des Blutes unverändert. Von diesen variierenden Faktoren seien nur genannt die sauren Produkte der Oxydationsprozesse in den Geweben, die basischen Produkte der Nahrung (Alkalien), das aus dem Eiweiß freiwerdende Ammoniak,

die Überführung pflanzensaurer, fast neutral reagierender Alkalien in die kohlensauren Alkalien. Die Regulationsmechanismen des Blutes gegenüber diesen variierenden Faktoren sind nun sehr mannigfaltig. Zunächst enthält das Blut in sich selbst verschiedene Stoffe, welche abnorme Mengen einströmender Säuren (diese spielen praktisch eine viel größere Rolle als die Alkalien) unschädlich machen können. Die Bikarbonate des Blutes können Säuren binden, ebenso das Serumeiweiß. Eine Puffersubstanz von ganz besonderer Bedeutung ist nach Hasselbalch das Hämoglobin. Das oxydierte Hämoglobin (in der Lunge und dem arteriellen Blut) vertreibt die Kohlensäure aus den Bikarbonaten und bindet Natrium, wirkt demnach als Säure; auf dem Wege durch die Körperkapillaren wird es reduziert, gibt das Natrium an die aus den Geweben ins Blut einströmende Kohlensäure ab und wirkt so als Base. An Stelle des abgegebenen Natriums nehmen die roten Blutkörperchen Chlor aus dem Blutplasma auf, für welches sie erst von einer bestimmten Wasserstoffionenkonzentration an durchgängig werden (Straub, Klotilde Meier). Durch diese Pufferwirkung des Hämoglobins kommt es, daß im venösen Blut gleichzeitig mit der Zunahme der Kohlensäure auch der Bikarbonatgehalt des Plasmas steigt und demgemäß die freien Wasserstoffionen viel weniger zunehmen als es dem Einstrom von Kohlensäure entspricht (p_H im venösen Blut nach Hasselbalch nur um 0,02 kleiner als im arteriellen).

Besonders wichtig ist aber die Regulation der Blutalkaleszenz durch Organe und Funktionen, welche vegetativ innerviert sind. Hierzu gehören:

1. **Der Kreislauf.** Bei Kreislaufinsuffizienz ist die Kohlensäureabgabe des Blutes in der Lunge vermindert, und es kann dadurch zu Dyspnoe und Azidose kommen. Derartig schwere Kreislaufstörungen dürften aber kaum durch Störungen der vegetativen Innervation des Herzens und der Gefäße zustande kommen, sondern nur durch organische Herzerkrankung.

2. **Die Atmung.** Sie ist wohl der wichtigste Regulator der Blutreaktion (Hasselbalch, Straub und Kl. Meier, Haggard und Henderson). Das Atemzentrum wird durch eine Zunahme von Wasserstoffionen im Blut erregt (Winterstein) und führt durch vermehrte Respiration zur Abgabe von Kohlensäure, wodurch die normale Reaktion des Blutes wieder hergestellt wird. Dieses Zentrum muß dem motorischen Zentrum der Atmungsmuskulatur übergeordnet und vegetativer Natur sein; würden die Vorderhornzellen für die Atmungsmuskulatur direkt auf die Wasserstoffionen ansprechen, so müßten es wohl die Vorderhornzellen der übrigen Körpermuskeln auch tun, und es käme bei Zunahme saurer Valenzen im Blut zu einer allgemeinen Steigerung der Motilität. Dies würde erst recht zur Azidose führen. Das motorische Atemzentrum muß also von einem vegetativen, speziell auf die Reaktion des Blutes eingestellten Zentrum beeinflußt werden, wie es ja auch von dem vegetativen Temperaturzentrum Impulse empfängt (Wärmepolypnoe).

Straub und Kl. Meier haben festgestellt, daß durch lokalisierte Zirkulationsstörungen am Atemzentrum eine Alkalose des Blutes entstehen kann. Sie erwähnen zunächst die Beobachtung von Haldane und Douglas, daß beim gesunden Menschen durch Sauerstoffmangel periodisches Atmen (Cheyne-Stokes) eintreten kann, und erklären dies durch die Annahme, daß bei unvollkommener Oxydation saure Produkte auch am Atemzentrum entstehen und zur Zunahme der Wasserstoffionen führen. Hierdurch kommt es zur Erregung

des Zentrums, bevor noch die Kohlensäure im Blut den Schwellenwert für die Erregung des Atemzentrums erreicht. Bewiesen haben sie diese Auffassung u. a. durch folgenden selbst beobachteten Fall. Ein Patient mit arteriosklerotischer Schrumpfniere zeigte hochgradige periodische Atmung. Dabei war die Kohlensäurespannung der Alveolarluft in allen Phasen der Atmung stark vermindert (19 mm für gewöhnlich — 29 mm am Ende der Apnoe). Die Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes war normal, die Reaktion des Blutes nach der alkalischen Seite verschoben (p_H = 7,5 bis 7,63). Diese Störung konnte weder durch die Nierenerkrankung noch durch allgemeine Kreislaufstörung bedingt sein (in beiden Fällen hätte sich herabgesetzte Kohlensäurebindungsfähigkeit im Blut, sog. Hypokapnie finden müssen), sondern nur durch lokale Zirkulationsstörung am Atemzentrum mit Steigerung der Wasserstoffionenkonzentration, ohne daß im Gesamtblut die für den Atmungsreiz normale Wasserstoffionenkonzentration bestand. So wurde das Atemzentrum durch den lokalisierten Krankheitsprozeß erregt, es kam zur Überventilation und gesteigerter Kohlensäureabgabe der Lungen, also zur Alkalose. Die Autoren nennen diese durch isolierte Asphyxie des Atemzentrums bedingte Atemstörung „zerebrales Asthma der Hypertoniker". Die Autopsie des beobachteten Falles gab ihrer Analyse recht: sie zeigte multiple Erweichungsherde im Gehirn.

3. **Die Niere.** Sie bildet aus dem alkalischen Blut einen sauren Harn, befreit also das Blut von sauren Valenzen. Daß diese Funktion der Niere von der vegetativen Innervation abhängt, hat Ellinger gezeigt: Durchtrennung der gesamten Nierennerven führt zu absoluter Zunahme der Ausscheidung saurer Valenzen, Durchschneidung des Vagus führt zur Abnahme dieser Funktion (ebenso Mauerhofer). Straub und Meier haben gefunden, daß bei organischen Erkrankungen der Nieren in 75% eine Störung des Säure-Basengleichgewichts eintritt. Die Niere ist nicht mehr imstande, Vermehrung der sauren Valenzen des Blutes ausreichend rasch durch Ausscheidung der überschüssigen Valenzen im Urin auszugleichen. Es kommt zu Azidose, und zwar unabhängig von der Stickstoffelimination der Niere. Die Azidose kann solche Grade erreichen, daß sie an sich das Fortbestehen des Lebens unmöglich macht. Das Atemzentrum sucht diese Azidose durch vermehrte Tätigkeit zu kompensieren, es kommt zur „urämischen Dyspnoe" (Straub und Meier).

4. **Die Leber.** Auf die Bedeutung der Leber bei der Regulation der Blutalkaleszenz wies zuerst Hasselbalch hin. Die Ammoniakbildung in der Leber kann zur Neutralisation von Säuren dienen. Dieser Prozeß steht mit dem Eiweißstoffwechsel in der Leber und so mit dem vegetativen Nervensystem in Zusammenhang. Das Ammoniak spielt beim Menschen eine große Rolle als Neutralisator überschüssig ins Blut gelangter Säuren; das Harnammoniak ist ein „Indikator" für Azidose. Experimentell haben Begun, Hermann und Münzer nachgewiesen, daß große Mengen per os zugeführter Salzsäure beim Menschen durch Ammoniak gebunden werden, ohne daß die Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes abnimmt und Alkaliverarmung eintritt; beim Pflanzenfresser stehen derartige Ammoniakmengen nicht zur Verfügung, es kommt deshalb bei Säurezufuhr viel rascher zum Verlust der fixen Alkalien des Blutes. — Wenn auch die Ammoniakbildung in der Leber (Desaminierung der Aminosäuren) zur Neutralisation von Säuren dienen kann, so bewirkt doch der weiter durchgeführte Eiweißabbau eine vermehrte Bildung saurer Produkte und so dürfte die im

Fieber öfter beobachtete Azidose zu erklären sein. Diese ist infolgedessen ebenso wie der gesteigerte Eiweißabbau in der Leber von vegetativ-nervösen Impulsen abhängig.

Ein weiterer Einfluß der vegetativen Leberinnervation auf die Blutalkaleszenz wurde von Elias und Samartino (zitiert nach Gottschalk und Pohle) festgestellt. Adrenalininjektion bewirkt beim Kaninchen ein über „Stunden anhaltendes Sinken der Kohlensäurekapazität (also der Alkaleszenz) des Blutes in der Karotis, Vena jugularis und hepatica. Als Quelle der intravasal kreisenden Säure konnte eine Vermehrung des Milchsäuregehaltes der Leber um das Dreifache nachgewiesen werden".

Gottschalk und Pohle ergänzten diesen Befund durch die Feststellung, daß nach Adrenalininjektion beim Kaninchen eine deutliche Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration in der Vena portae und hepatica eintritt, und zwar stärker im abführenden als im zuführenden Lebervenenblut. Daraus folgt, daß die lokale Azidosis nach Adrenalininjektion im Kapillargebiet der Pfortader am stärksten ist.

5. Die diabetische Azidosis beruht auf der vermehrten Bildung der Ketonkörper. Ob diese direkt vom vegetativen Nervensystem abhängt, ist wie überhaupt die Ätiologie des Diabetes mellitus nicht bewiesen. Es ist aber möglich, daß die gesteigerte Eiweiß- und besonders Fettverbrennung (und damit die Ketonkörperbildung) des schweren Diabetikers vom vegetativen Nervensystem zur Aufrechterhaltung der Körperwärme eingeleitet wird, da die Kohlehydratverbrennung gestört ist. Ferner steht fest, daß psychische Erregungen die diabetische Stoffwechselstörung verstärken können und diese Verstärkung dürfte auf dem Wege über die vegetativen Zentren zustande kommen.

6. Rolly zieht aus elektrometrischen Untersuchungen des Blutes bei verschiedenen Krankheiten den Schluß, daß „bisweilen zerebrale Affektionen (Delirium tremens, Hemiplegie, tuberkulöse Meningitis, Blutung in die Gehirnbasis) zu deutlichen Alkaleszenzveränderungen des Blutes und zwar besonders zu Erhöhungen der Blutalkaleszenz führen". Ob jedoch dieser Befund durch Beteiligung der vegetativen Zentren zu erklären ist, kann aus Rollys Mitteilungen nicht beurteilt werden.

Damit wäre der Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die Wärmeregulation, den organischen und anorganischen Stoffwechsel in den Grundzügen geschildert. Man sieht, daß von den vegetativen Zentren im Zwischenhirn und verlängerten Mark außerordentlich mannigfaltige Funktionen ausgehen. Man darf sich jedoch nicht für jede an der Peripherie des Körpers in Erscheinung tretende Funktion ein besonderes Zentrum im Zwischenhirn vorstellen; isoliert dürften nur Zentren für die Gesamtheit der vegetativen Funktionen bestehen, z. B. für die physikalische und chemische Wärmeregulation, für die großen Stoffwechselbahnen. Die Mannigfaltigkeit der einzelnen Regulationsvorgänge kommt aber erst auf dem Wege zur Peripherie durch die Verteilung der zentralen Impulse an die peripheren nervösen Organe und an die Erfolgsorgane zustande. Möglicherweise sind die höchsten, übergeordneten Zentren von einheitlicher „vegetativer" Natur und noch nicht in sympathische und parasympathische Zentren differenziert.

Was nun die erwähnten Regulationsmechanismen betrifft, so möchte ich als gemeinsame Gesetzmäßigkeiten folgende hervorheben: Die Isothermie,

Isochemie, Isotonie und Isoionie bestehen strenggenommen nur im Blut, und zwar im arteriellen Blut. Die Gewebe und Organe aber haben verschiedene Temperatur, verschiedenen osmotischen Druck und verschiedene Ionenkonzentrationen. Die Blutflüssigkeit dagegen ist der ausgleichende Faktor, welcher die beim Stoffwechsel entstehenden Differenzen wieder beseitigt oder wenigstens nicht so groß werden läßt, daß sie den Zellen gefährlich werden können. Bei diesem Ausgleich erfährt natürlich das Blut selbst auch Veränderungen, jedoch nur geringfügiger Art; denn schon bei geringen Abweichungen gegen die Norm bzw. die normale Variationsbreite treten Reguliervorgänge ein. Das Blut muß also in Beziehung stehen zu Zellen, welche auf Änderungen der physikalischen und chemischen Blutbeschaffenheit sehr empfindlich reagieren (das Blut selbst ist nicht das empfindliche Organ) und befähigt sind, durch rasche Gegenregulation das Gleichgewicht wieder herzustellen. Zu solchen Aufgaben ist nur das vegetative Nervensystem mit seiner großen Empfindlichkeit gegen die im Körper selbst entstehenden Reize und mit seinen Verbindungen zu den mannigfaltigsten Erfolgsorganen befähigt. Die Forschungen des letzten Jahrzehntes haben gezeigt, daß das vegetative Nervensystem die führende Rolle bei den komplizierten Regulationen des Säugetierkörpers innehat. Die Nervenzentren sind zwar nicht für alle Teilfunktionen der inneren Organe unerläßlich (z. B. für die Nierenfunktion), aber doch für das Zusammenspiel der Teilfunktionen bei der Gesamtheit des Stoffwechsels und der Wärmeregulation. Während das Großhirn mit den bewußten motorischen und sensiblen Funktionen die Beziehungen des Individuums zur Außenwelt regelt (L. R. Müller), ist das vegetative Nervensystem das Zentralorgan für die im Körper selbst unbewußt sich abspielenden Prozesse. Man kann mit vollem Recht von einer „vegetativen Vernunft" sprechen, welche die Lebensprozesse in einer für die Erhaltung des Individuums und der Art zweckmäßigen Weise reguliert. Diese Regulation ist beim Menschen am feinsten ausgebildet, die Gleichmäßigkeit des Blutes in seinen physikalischen und chemischen Eigenschaften ist bei ihm am vollkommensten gewahrt. Demgegenüber sind die phylogenetisch jüngeren Großhirnfunktionen (Intelligenz, Wille u. a.) noch viel weniger ausgeglichen entwickelt und bei den einzelnen Menschen in sehr verschiedenem Grade vorhanden. Vom Vererbungsstandpunkt aus ist der Mensch hinsichtlich seiner vegetativnervösen Funktionen homozygot, hinsichtlich seiner geistigen Eigenschaften heterozygot. In vieler Beziehung muß man also die unbewußte „vegetative" Vernunft höher bewerten als die bewußte „Großhirnvernunft" und die Bedeutung des vegetativen Nervensystems läßt sich kaum treffender zusammenfassen als mit den Worten Friedrich Nietzsches: „Ich" sagst du und bist stolz auf dies Wort. Aber das Größere ist — woran du nicht glauben willst — dein Leib und seine große Vernunft: die sagt nicht Ich, aber tut Ich."

IV. Über Schlafmittel und ihre Wirkungen (einschließlich Nebenwirkungen und Vergiftungen).

Von

Albrecht Renner-Göttingen-Altona.

Inhalt.

Literatur.

In das Literaturverzeichnis sind nur die Veröffentlichungen aufgenommen, die erwähnenswerte Tatsachen bieten; von fremdsprachigen ist nur für die in bekannteren Zeitschriften enthaltenen die Originalstelle angegeben.

Allgemeines, Zusammenfassendes und Experimentelles.

1. Ach: Psych. Arb. Kräpelin. **3**. 1901. 203.
2. Airila: Skandinav. Arch. f. Physiol. **28**. 1913. 193.
3. Atzler und Lehmann: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **190**. 1921. 118.
4. Aschaffenburg: Psych. Arb. Kräpelin. **2**. 1.
5. Bachem: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **63**. 1910. 228.
5a. Barrs und Blore: Lancet 1885. I. 382.
6. Bauer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**. 1912. 39.
6a. — Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin.
7. Baum: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **42**. 1899. 119.
8. Becker: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1916. 345.
9. Bergmann und Plesch: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1909. 306.
10. Bethe: Ergebn. d. Physiol. **5**. 1906. 271.
11. Bikeles und Zbyszewski: Zentralbl. f. Physiol. 1913. 533.
12. Bing: Berl. klin. Wochenschr. 1906. 1180.
13. Bornstein: Dtsch. med. Wochenschr. 1921. 647.
14. Böttger: Zeitschr. f. Psychiatr. **35**. 1878. 329.
14a. Bradbury: Lancet 1899 **1**, 1685. und **2**, 1, 71, 132.

15. Brodmann: Zeitschr. f. angew. Psychol. 1902. 10.
16. Bruce: Brit. med. Journ. 1900. I. 1536.
17. Bürgi: Dtsch. med. Wochenschr. 1910. 20 u. 62; Med. Klinik 1914. 573.
18. Busch und Plaut: Psych. Arb. Kräpelin. 5. 1906.
19. Capelli und Brugia: Ref. 562.
20. Cervello: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 16. 1883. 265.
21. Claparède: Arch. de psychol. 4. 1905, zit. nach 37.
22. Czerny: Jahrb. f. Kinderheilk. 1892. 9; zit. nach 139.
23. Dietlen und Moritz: Münch. med. Wochenschr. 1908. 489.
24. Dittrich: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 29. 1892. 247.
25. Eckstein und Rominger: Arch. f. Kinderheilk. 70. 1 u. 102.
26. — — und Wieland: Zeitschr. f. Kinderheilk. 28. 218.
27. Eickholt: Dtsch. med. Wochenschr. 1883. 716.
28. Emden: Zeitschr. f. physiol. Chem. 113. 1921.
29. Faust: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1914. 103.
30. Ferguson: Brit. med. Journ. 1897. II. 860.
31. Finsterer: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. 154. 1920. 375.
32. Fischer: Ergebn. d. Physiol. 1916. 185.
33. Frank: Berl. klin. Wochenschr. 1920. 725.
33a. Frankfurter und Hirschfeld: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., phys. Abt. 1910. 515.
34. Fuchs: Wien. med. Wochenschr. 1921. 709.
35. Fürbringer: Therap. d. Gegenw. 1918. 185.
36. Gärtner und Wagner: Wien. med. Wochenschr. 1887. 602.
37. Gaupp: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1914. 9.
38. Geiser: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 53. 1905. 112.
39. Gellhorn und Lewin: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1913. 225.
40. — — Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1915. 28.
41. Gellhorn: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 189. 1921. 144.
42. Glaubitz: Zeitschr. f. exp. Med. 25. 1921. 230.
43. Gregor: Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. 1912. 54.
44. — Fortschr. d. Med. 1912. 257.
45. — Therap. Monatsh. 1913. 549.
46. Goldscheider: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1914. 45.
47. Günther: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 105. 1912. 69.
48. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. 134. 1920. 257.
49. Hamburger: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 152. 56.
50. Haenel: Psych. Arb. Kräpelin. 2. 326.
51. Handorf: Zeitschr. f. exp. Med. 28. 1922. 56.
52. Happich: Münch. med. Wochenschr. 1914. 34.
53. Hasebroek: Die Blutdrucksteigerung. Wiesbaden 1910.
54. Hatcher: Journ. of the Americ. med. assoc. 48. 1907. 1849.
55. Hausmann: Wien. klin. Wochenschr. 1889. 1820.
56. Heffter: Dtsch. med. Wochenschr. 1921. 853.
56a. Henneberg: Therap. Halbmonatsh. 1904. 50.
57. Hesse: Zeitschr. f. exp. Med. 25.
58. Heubner: Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 1912. August.
59. Heumann: Psych. Arb. Kräpelin. 4. 538.
60. Heymann: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 90. 1921. 27.
61. Höchstenbach: Med. Klinik 1921. 876.
62. Hofmann: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1914. 344.
63. Hollingworth: Zit. nach 94.
64. Homburger: Med. Klinik 1907. 1338.
65. — Therap. d. Gegenw. 1904. 299.
66. Hunt: Journ. of the Americ. med. assoc. 49. 1907. 1909.
67. Impens: Therap. Monatsh. 1903. 533.
68. — Journ. of the Americ. med. assoc. 49. 1907. 1906.
69. In der Stroth: Zit. n. Müller und Veiel. Volkmanns Vortr. 630.
70. Jacobj und Römer: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 66. 1913. 261.

71. Jacobj: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **66**. 296.
72. — Med. Korrespbl. f. Württ. 1909. 29. Juli.
73. — Münch. med. Wochenschr. 1915. 481.
74. Japhe: Therap. Monatsh. 1911. 110.
75. Jastrowitz: Dtsch. med. Wochenschr. 1889. 629.
76. Klebs: Berl. klin. Wochenschr. 1864. 81.
77. — Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **32**. 1865. 497.
78. Klein: Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. **16**. 1904. 388, 487.
79. Kleist: Therap. d. Gegenw. 1904. 354.
80. Klemperer: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1907. 397.
81. Klewitz: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **112**. 1913. 38.
82. — Festschr. d. Köln. Akad. 1915.
83. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130**. 1919. 212.
84. Kohnstamm: Neurol. Zentralbl. **35**. 1916. 834.
85. Kolm und Pick: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 184. 1920. 79.
85a. Kornfeld: Wien. med. Blätter 1898; zit. nach **45**.
86. Kräpelin: Psychiatrie.
87. v. Krieß: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **190**. 1921. 66.
88. Krogh: Journ. of physiol. **52**. 1919. 409.
89. Kwan: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1913. 967.
90. Leblanc: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1922.
91. Lechner: Klinik f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. **2**. 1908. 405.
92. Leech: Brit. med. Journ. 1889. **2** 968.
93. Lehmann: K. B., Kurzes Lehrb. d. Arbeits- u. Gewerbehygiene. Leipzig 1919.
94. — Münch. med. Wochenschr. 1913. 281 u. 357.
95. Lenhartz: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **40**. 1887. 574.
95a. Leo: Dtsch. med. Wochenschr. 1922. 225.
95b. Lichtwitz: Therapie d. Gegenw. 1908. 542.
96. Lewin: Nebenwirkungen der Arzneimittel 1899.
96a. Leyser: Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. **51**, 1922. 12; ref. Kongrzbl. f. ges. I. M. **23**. 342.
97. Lindley: Psych. Arb. Kräpelin. **3**. 482.
98. Mac Alister: Brit. med. Journ. 1897. II. 863.
99. Maier: Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatr. **9**. 1921. 244. **10**. 1922. 80.
100. Mayor: Therap. Monatsh. 1907. 250.
101. Meyer: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **42**. 1899. 102.
102. Meyer-Gottlieb: Lehrb. d. exp. Pharmakol. 1914.
103. Meyerhof: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **188**. 1921. 114.
104. Michelson: Psych. Arb. Kräpelin **2**. 1899. 84.
105. Moritz: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **77**. 1903. 339.
106. Morro: Dtsch. med. Wochenschr. 1894. 867.
106a. Muscio: Brit. Journ. of psychol. gener. Set. **12**. 1921. 31.
107. Naunyn: Zeitschr. f. klin. Med. **28**. 1895. 217.
108. Neubauer: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **43**. 1900. 456.
109. v. Noorden: Therap. Halbmonatsh. 1921. 79.
110. — und Salomon: Handb. d. Ernährungslehre. **1**. 1920.
111. Oppenheim: Berl. klin. Wochenschr. 1899. 1069.
112. Penzoldt: Arzneibehandlung. Jena 1921.
113. Pophal: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **19**. 1921. 739.
113a. Pototzky: Dtsch. med. Wochenschr. 1922. 730.
114. Probst: Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. **16**. 1903. 113.
115. Quincke: Berl. klin. Wochenschr. 1892. 889.
116. Redonnet: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **86**. 1921. 339.
117. Rießer: Therap. Halbmonatsh. 1921. Heft 21/22.
118. Römer: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **66**. 241.
119. Rosenbach: O., Berl. klin. Wochenschr. 1888. 481.
120. — Ausgewählte Abhandlungen. Leipzig 1909. **1**. 453.
121. — Ausgewählte Abhandlungen. Leipzig 1909. **2**. 134.

122. Ruge: Charité-Ann. **20**. 1895. 245.
123. Schäffer: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 185. 42.
124. Schaumann: Therap. Monatsh. 1894. 383.
125. Schmiedeberg: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **20**. 1886. 203.
125a. Schmidt: Med. Klinik 1913. 567.
126. Schrumpf: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1914. 163.
127. Schultz: Vogts Handb. d. Therap. d. Nervenkrankh. Jena 1916.
128. Sharp: Therap. Gaz. 1895. 561; ref. Americ. Journ. of the med. sciences. 1896. **1**. 89.
129. Siegfried: Inaug.-Diss. Leipzig 1913.
130. Sollmann und Hatcher: Journ. of the Americ. med. assoc. **51**. 1908. 489.
131. Steiner: Therap. Monatsh. 1902. 319.
132. Straub: Münch. med. Wochenschr. 1913. 823.
133. — Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1920. 136.
134. Strauß: Therap. Monatsh. 1921. 114.
135. Takeda: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérap. 1911. 203. Ref. Therap. Monatsh. 1912. 204.
136. Taylor-Seydler: Gifte. Köln 1863.
137. Thornston und Holt: Therap. Gaz. 1889. 11. Ref. Americ. Journ. of the med. sciences. 1889. **1**. 586.
138. Trautmann: Therap. d. Gegenw. 1903. 438.
139. Trömner: Problem des Schlafes. Wiesbaden 1912.
140. Tuke: Ref. Americ. Journ. of the med. sciences. 1895. 548.
141. Verworn: Handwörterb. d. Naturwissenschaften unter Schlaf.
142. Waser: Zeitschr. f. physiol. Chem. **94**. 1919. 191.
143. Weber: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1910. 451.
144. — Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1913. 205.
145. — Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1914. 290.
146. — Lewandowskis Handb. d. Neurol. Berlin 1910.
147. Weygandt: Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorgane. **39**. 1905.
148. Widmer: Münch. med. Wochenschr. 1912. 912.
149. — Med. Klinik 1913. 245.
150. Wieland: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **92**. 1922. 96.
151. Willcox: Brit. med. Journ. 1897. 855.
151a. — Brit. med. Journ. 1913. **2**. 661.
151b. Winternitz: Neurol. Zentralbl. 1908. 1103.
152. Wundt: Physiol. Psychologie. Leipzig 1911. **3**. 623.
153. Ziehen: Dtsch. med. Wochenschr. 1908. 580.
154. Zuntz: Münch. med. Wochenschr. 1903. 845.

Azetal.

155. Hiller: Dtsch. med. Wochenschr. 1883. 125.
156. Langreuter: Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 1884. 10.
157. Leubuscher: Münch. med. Wochenschr. 1887. 349.
158. Mering, Berl: klin. Wochenschr. 1882. 648.

Adalin.

159. Beyerhaus: Dtsch. med. Wochenschr. 1911. 589.
160. Burchardt: Therap. d. Gegenw. 1915. 320.
161. Dierling: Med. Klinik 1914. 1713.
162. Ebstein: Therap. Monatsh. 1918. 209.
163. v. Ehrenwall: Therap. Monatsh. 1912. 253 (dort ausführliche Literatur).
164. Förster: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1911. 281.
165. Freund: Med. Klinik 1915. 40.
166. Fromm: Dtsch. med. Wochenschr. 1911. 2092.
167. Glombitza: Münch. med. Wochenschr. 1912. 367.
168. Golm: Dtsch. med. Wochenschr. 1915. 802.
169. Hirschfeld: Klin. Wochenschr. 1922. 1077.

170. Hirsch-Gereuth: Therap. d. Gegenw. 1915. 36.
171. Hoppe und Seegers: Therap. d. Gegenw. 1911. 454.
172. v. Hueber: Münch. med. Wochenschr. 1911. 2650.
173. Impens: Med. Klinik 1910. 1861.
174. — Therap. d. Gegenw. 1912. 158.
175. Kirchberg: Münch. med. Wochenschr. 1918. 1298.
176. König: Berl. klin. Wochenschr. 1911. 1835.
177. Krone: Als Ref. Therap. Monatsh. 1915. 353.
178. Lorenz: Zeitschr. f. Tuberkul. 1912. Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1912. 1002.
179. Lowenski: Therap. d. Gegenw. 1911. 240.
180. Nieuvenhuyse: Ref. Therap. Monatsh. 1916. 56; dazu auch S. 604.
181. Ohm: Ref. Therap. Monatsh. 1914. 224.
182. Pelz: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 1911. 515.
183. Raschkow: Dtsch. med. Wochenschr. 1911. 294.
184. Schäfer: Münch. med. Wochenschr. 1910. 2695.
185. Schiftan: Therap. Monatsh. 1915. 399.
186. Siebelt: Dtsch. Ärztezeit. 1913; Ref. Neurol. Zentralbl. 1915. 100.
187. Singer: Therap. d. Gegenw. 1911. 190.
188. Tauzsk: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1912. 1001.
189. Walter: Wien. klin. Wochenschr. 1912. 1006.

Aleudrin.

190. Becker: Mod. Med. 1912. Nr. 11. Ref. Allg. med. Zentral-Zeit. 1913. 21.
191. Brückner: Therap. d. Gegenw. 1913. 541.
192. Burchard: Dtsch. med. Wochenschr. 1913. 1044.
193. Flamm: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. 2311.
194. Gutowitz: Med. Klinik 1912. 1911.
195. Hirschberg: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1912/1913. 363.
196. Johannessohn: Allg. med. Zentral-Zeit. 1913. 349.
197. Maas: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. 1231.
198. Schlehan: Therap. d. Gegenw. 1913. 431.
199. Topp: Berl. klin. Wochenschr. 1912. 2230.

Amylenhydrat.

200. Anker: Therap. Monatsh. 1892. 623.
201. Avellis: Dtsch. med. Wochenschr. 1888. 10.
202. Brackmann: Therap. Monatsh. 1896. 641.
203. Brie: Neurol. Zentralbl. 1892. 775.
204. Buschan: Berl. klin. Wochenschr. 1888. 228.
205. Gürtler: Berl. klin. Wochenschr. 1888. 99.
206. Harnack und Meyer: Zeitschr. f. klin. Med. 1894. 374.
207. — und Remertz, Fortschr. d. Med. 1893. 265.
208. Hörle: Münch. med. Wochenschr. 1908. 1134.
209. v. Hueber: Dtsch. med. Wochenschr. 1917. 216.
210. Jacobi und Speer: Therap. Halbmonatsh. 1920. 445.
211. Jeßkow: Zit. nach 293.
212. Mering: Therap. Monatsh. 1887. 249.
213. Laves: Berl. klin. Wochenschr. 1888. 415.
214. Naecke: Allg. Zeitschr. f. Psychiatr. u. psych.-gerichtl. Med. 47. 1890. 68.
215. Niessen: Therap. Monatsh. 1900. 422.
216. Peiser: Fortschr. d. Med. 1893. 1.
217. Scharschmidt: Therap. Monatsh. 1887. 331.
217a. Umpfenbach: Therap. Monatsh. 1890. 499.
218. Wildermuth: Neurol. Zentralbl. 8. 1889. Nr. 15.

Aponal.

219. Buttermilch: Allg. med. Zentral-Zeit. 1912. 253.
220. Herzberg: Fortschr. d. Med. 1913. 427.

221. Huber: Med. Klinik 1911. 1935.
222. Kürbitz: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1912. 273.
223. Ollendorf: Allg. med. Zentral-Zeit. 1913. 359.
224. Simonstein: Allg. med. Zentral-Zeit. 1912. 153.
225. Wachtel: Ref. Allg. med. Zentral-Zeit. 1913. 115.

Bromural.

226. Barabas: Zit. nach Lutz, Therap. Halbmonatsh. 1921. 489.
227. Bernstein: Ref. Neurol. Zentralbl. 1910. 606.
228. Bolten: Ref. Therap. Monatsh. 1915. 127.
228a. Giorgis: Zit. wie Nr. 226.
229. Hoffmann: Münch. med. Wochenschr. 1908. 2493.
230. Krieger und v. d. Velden: Dtsch. med. Wochenschr. 1907. 213.
231. Müller: Dtsch. med. Wochenschr. 1911. 358.
232. Rieger: Münch. med. Wochenschr. 1911. 257.
233. Runck: Münch. med. Wochenschr. 1907. 728.
234. Tischler: Med. Klinik 1912. 782.
235. Zetlin: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1913. 637.

Chloral.

236. Andrew and Stevenson: Brit. med. Journ. 1891. 1. 1384.
237. Arndt: Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 3. 647.
238. Aufrecht: Therap. Monatsh. 1888. 53.
239. Ballet und Delhem: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1902. 502.
240. Berliner: Therap. Monatsh. 1905. 51.
241. Birch: Lancet 1889. 1. 625.
242. Bornträger: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. 53. 1890. 47.
243. Briscoe: Brit. med. Journ. 1889. II. 1040.
244. Browne: Lancet 1871. I. 440 u. 473.
245. Chapman: Lancet 1871. I. 666.
246. Croft: Lancet 1871. II. 636.
247. Curschmann: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 8. 1871. 151.
248. Drasche: Wien. klin. Wochenschr. 1870. 6ff.
249. Dunlop: Lancet 1871. II. 32.
250. Eulenburg: Dtsch. med. Wochenschr. 1891. 1097.
251. Fischer: Dtsch. Zeitschr. f. Psychiatr. 27. 1871. 592.
252. Fothergill: Brit. med. Journ. 1900. II. 468.
253. Fuller: Lancet 1871. 1. 403.
254. Fürstner: Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 6. 1876. 344.
255. Geill: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. 3. Folge. 14. Suppl. 1897. 275.
256. Gellhorn: Zeitschr. f. Psychiatr. 35. 1879. 625.
257. Glaus: Schweiz. med. Wochenschr. 1920. 841.
258. Gregor: Münch. med. Wochenschr. 1907. 834.
259. Gunn: Brit. med. Journ. 1913. 2. 665.
260. Husband: Lancet 1871. I. 851.
260a. Husemann: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 6
261. Jastrowitz: Berl. klin. Wochenschr. 1869. 413.
262. Kelp: Dtsch. Zeitschr. f. Psychiatr. 31. 1875. 398.
263. Kirn: Dtsch. Zeitschr. f. Psychiatr. 29. 1873. 316.
264. Langaard: Therap. Monatsh. 1908. 205.
265. Lapinski: Ref. Neurol. Zentralbl. 1909. 354.
266. Lewinstein: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. 20. 1874. 219.
267. – Berl. klin. Wochenschr. 1876. 389.
268. Liebig: Lancet 1871. 2. 587.
269. Liebreich: Chloralhydrat. 3. Aufl. 1871.
270. – Vortrag St. Louis. Ref. Lancet 1904. 2. 1066.
271. Litten: Charité-Ann. 4. 1877. 202.
272. Manchot: Münch. med. Wochenschr. 1892. 17.

273. Mayet: Thèse Lyon. Zit. Therap. Monatsh. 1907. 253.
274. Model: Münch. med. Wochenschr. 1900. 1739.
275. Monckton: Lancet 1871. 1. 219.
276. Munro: Lancet 1871. 2. 10.
277. Pal: Zentralbl. f. d. ges. Therap. 1894. 385.
278. Rehm: Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 17. 1886. 36.
279. Reimer: Dtsch. Zeitschr. f. Psychiatr. 28. 1872. 317.
280. Rosenbach: Therap. Monatsh. 1899. September.
281. Richardson: Lancet 1871. 1 209.
282. Schröter: Dtsch. Zeitschr. f. Psychiatr. 27. 1871. 217.
283. Schüle: Dtsch. Zeitschr. f. Psychiatr. 28. 1872. 1.
284. Smith: Lancet 1871. 2. 466.
285. Stüler: Dtsch. Zeitschr. f. Psychiatr. 36. 1880. 677.
286. Urtel: Dtsch. Zeitschr. f. Psychiatr. 35. 1879. 206.
287. — Lancet 1904. 1. 663.

Chloralamid.

288. Alt: Berl. klin. Wochenschr. 1889. 194.
289. Genersich: Ref. Therap. Monatsh. 1890. 252.
290. Gordon: Brit. med. Journ. 1891. 2. 1060.
291. Hagemann und Strauß: Berl. klin. Wochenschr. 1889. 731.
292. Hagen und Hüfler: Münch. med. Wochenschr. 1889. 513.
293 Halacz: Wien. med. Wochenschr. 1889. 1406.
294. Kny: Therap. Monatsh. 1889. 545.
295. Langaard: Therap. Monatsh. 1889. 461.
296. — Therap. Monatsh. 1890. 38.
297. Main: Brit. med. Journ. 1891. 1. 1123.
298. Mairet und Bosc: Ref. Therap. Monatsh. 1890. 456.
299. Manchot: Therap. Monatsh. 1893. 359.
300. Marandon de Montyel: Ref. Neurol. Zentralbl. 1891. 375.
301. Mering und Zuntz: Therap. Monatsh. 1889. 465.
302. Paterson: Lancet 1889. 2. 849.
303. Peabody: Ref. Therap. Monatsh. 1890. 136.
304. Peiper: Dtsch. med. Wochenschr. 1889. 644.
305. Pye Smith: Lancet 1890. 1. 546.
306. Reichmann: Dtsch. med. Wochenschr. 1889. 624.
307. Robinson: Dtsch. med. Wochenschr. 1889. 1004.
308. Seifert: Würzburg. Abh. a. d. Gesamtgeb. d. prakt. Med. 1900 u. 1904 (nicht zugänglich).
309. Umpfenbach: Therap. Monatsh. 1890. 498.
310. Wefers: Zeitschr. f. Psychiatr. 47. 1891. 53.
311. Wheeler: Lancet 1903. I. 615.
312. White: Brit. med. Journ. 1889. II. 1326.

Chloralose.

313. Douty: Lancet 1900. 2. 1803.
314. Herzen: Ref. Therap. Monatsh. 1896. 53. (Rev. méd de la Suisse romande 1895. Nr. 6.)
315. Haskoves: Rev. neurol. 1895. Ref. Therap. Monatsh. 1895. 320.
316. Poulet: Ref. Therap. Monatsh. 1898. 564.
317. Rendu: Ref. Therap. Monatsh. 1895. 203.
318. Richet: Brit. med. Journ. 1897. II. 863.
319. — und Hanriot: Ref. Therap. Monatsh. 1893. 131.

Codeonal.

320. Bachem: Berl. klin. Wochenschr. 1912. 260.
321. Bergeat: Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. 1913. Nr. 5. Ref. Allg. med. Zentral-Zeit. 1913.
322. Beyerhaus: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. 405.

323. Bönning: Berl. klin. Wochenschr. 1913. 1343.
324. Gaupp: Berl. klin. Wochenschr. 1912. 306.
325. Gzibek: Zit. nach 323.
326. Leva: Med. Klinik 1913. 911.
327. Mann: Münch. med. Wochenschr. 1913. 474.
328. v. Oy: Med. Klinik 1912. 1991.
329. Rabow: Chemiker-Zeit. 1913. Nr. 46. Ref. Allg. med. Zentral-Zeit. 1913.
330. Stursberg: Münch. med. Wochenschr. 1912. 983.

Dial, Dialacetin, Didial.

331. A. M.: Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1915. 46.
332. Barth: Schweiz. med. Wochenschr. 1920. 173.
333. Beirat: Amerik. Ärzte. Ref. Therap. Halbmonatsh. 1920. 218.
334. Castaldi: Arch. di pharmacol. sperim. 1915. 289. Ref. Therap. Monatsh. 1915. 454.
335. Christoffel: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 48. 1918. 49.
336. — Schweiz. med. Wochenschr. 1920. 1123.
337. Froehlich: Therap. d. Gegenw. 1914. 191.
338. Hirschfeld: Dtsch. med. Wochenschr. 1914. 1221.
339. — Therap. d. Gegenw. 1920. 477.
340. Juliusberger: Berl. klin. Wochenschr. 1914. 643.
341. — Dtsch. med. Wochenschr. 1920. 1335.
342. Mayer: Neurol. Zentralbl. 1919. 563.
343. Mueller: Schweiz. med. Wochenschr. 1920. 973.
344. Schmidt: Med. Klinik 1914. 1568.
345. Uhlmann: Schweiz. med. Wochenschr. 1920. 171.
346. Zülchauer: Dtsch. med. Wochenschr. 1914. 951.

Diogenal.

347. Budjoso: Ref. Fortschr. d. Med. 1914. 892.
348. Heinz: Münch. med. Wochenschr. 1913. 2671.
349. Juliusberger: Berl. klin. Wochenschr. 1914. 643.
350. Küster: Zeitschr. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 1914. 82.
351. Mörchen: Münch. med. Wochenschr. 1913. 2671.
352. Strehlow: Dtsch. med. Wochenschr. 1910. 278.
353. Tuch: Münch. med. Wochenschr. 1915. 745.

Dormiol.

354. Bodenstein: Ref. Therap. Monatsh. 1902. 480.
355. Fuchs und Koch: Münch. med. Wochenschr. 1898. 1173.
356. Hoppe: Münch. med. Wochenschr. 1902. 701.
357. v. Ketly: Ref. Therap. d. Gegenw. 1901. 340.
358. Lapinsky: Ref. Therap. Monatsh. 1905. 106.
359. Meltzer: Dtsch. med. Wochenschr. 1899. 29. Th.-B.
360. — Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1902. 487. (Sammelref.)
361. di Nola: Ref. Therap. d. Gegenw. 1902. 548.
362. Peters: Münch. med. Wochenschr. 1900. 463.
363. Politz: Allg. Zeitschr. f. Psychiatr. u. psych.-gerichtl. Med. 1900. 684.
364. Schultze: Neurol. Zentralbl. 1900. 249.
365. Sommer: Zentralbl. f. Neurol. 1904. 153.
366. Tendlau: Fortschr. d. Med. 1900. 44.
367. Wederhake: Therap. Monatsh. 1905. 387.

Eglatol.

368. Blumenthal: Med. Klinik 1908. 792.
369. v. Boltenstern: Dtsch. Ärzte-Zeit. 1908. Heft 14.
370. Harnack: Dtsch. med. Wochenschr. 1908. 1540.
371. Heubner: Therap. Monatsh. 1908. 491.

Hedonal.

372. Arndt: Therap. Monatsh. 1901. 179.
373. Barrington Ward: Brit. Journ. of Chir. dis. 1913. 17; ref. Therap. Monatsh. 1913. 305.
374. Benedikt: Therap. d. Gegenw. 1900. 405.
375. Burkhardt: Münch. med. Wochenschr. 1911. 778.
376. Claus: Belgique méd. 1900. 19; Crocq, Disk. zu Claus, zit. nach 389.
377. Dreser: Therap. Monatsh. 1899. 613.
378. Ennen: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1900. 173.
379. Eulenburg: Dtsch. med. Wochenschr. 1900. 20. Th.-B.
380. Förster: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1900. 23.
381. Goldschmidt und Dittersdorf: Dtsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. 1900. 91.
382. Haberkand: Zeitschr. f. Psychiatrie 54. 1900. 832.
383. Heichelheim: Dtsch. med. Wochenschr. 1900. 795.
384. Hepner: Prag. med. Wochenschr. 1901. 613.
385. Lederer: Klin.-therapeut. Wochenschr. 1904. 447.
386. Lenz: Wien. klin. Wochenschr. 1900. 35.
387. Menz: Heilkunde 1900. 11.
388. de Moor: Ref. Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1900. 23.
389. Müller: Münch. med. Wochenschr. 1901. 383.
390. Navratzky und Arndt: Therap. Monatsh. 1900. 327.
391. Neu: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1900. 175 u. 225.
392. Raimann: Heilkunde 1900. 13.
393. Page: Lancet 1912. 2. 1221 u. 1297.
394. Rausche: Münch. med. Wochenschr. 903. 4.
395. Schlüter: Dtsch. med. Wochenschr. 1900. 46. Th.-B.
396. Schüller: Wien. klin. Wochenschr. 1900. 23.
397. Schuster: Dtsch. med. Wochenschr. 1900. 23.
398. Tendlau: Fortschr. d. Med. 1902. 5.
399. Upcot and Evan: Lancet 1912. 1. 1568.
400. Wedekind: Dtsch. Ärzte-Zeit. 1900. 24. Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1900. 759.

Hypnal.

401. Filehne: Berl. klin. Wochenschr. 1893. 105.
402. Reuter: Therap. Monatsh. 1890. 243 u. 296.

Hypnon.

403. Dujardin-Beaumetz: Gaz. hebd. 1885. 26. Nov. Zit. nach 92.
404. Hallacz: Wien. med. Wochenschr. 1889. 1405.
405. Hirt: Zentralbl. f. d. ges. Therap. 1886. 261.
406. Mairet et Combemale: Cpt. rend. 1885. 28. Dez. Zit. nach 92.
407. Rottenbiller: Zentralbl. f. Nervenheilk. 1887. 11.
408. Schüder: Münch. med. Wochenschr. 1886. Nr. 14.
409. Seifert: Münch. med. Wochenschr. 1887. Nr. 19. Ref. Therap. Monatsh. 1887. 237.

Isopral.

410. Dünnwald: Dtsch. med. Wochenschr. 1906. 1953.
411. Ehrke: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1906. 46.
412. Eschle: Fortschr. d. Med. 1904. Heft 6.
413. Förster: Münch. med. Wochenschr. 1905. 948.
414. Impens: Therap. Monatsh. 1903. 533.
415. Klatt: Heilkunde 1905. Heft 11. Ref. Therap. Monatsh. 1906. 309.
415a. Kleinschmid: Berl. klin. Wochenschr. 1914. 213.
416. Kreß: Berl. klin. Wochenschr. 1905. 487.
416a. L.: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1906. 302.
417. Maas: Berl. klin. Wochenschr. 1905. 400.
418. Mörchen: Dtsch. med. Wochenschr. 1910. 388.
419. Muthmann: Münch. med. Wochenschr. 1904. 1427.

420. Peters: Dtsch. med. Wochenschr. 1908. 1884.
421. Pisarski: Therap. Monatsh. 1905. 409.
422. Raimann: Heilkunde 1904. Heft 3.
423. Ransohoff: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1904. 520.
424. v. Scentkiralyi: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1906. 828.
425. Schmitt: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1905. 769.
426. Urstein: Therap. d. Gegenw. 1904. 64.
426a. Wassermeyer: Berl. klin. Wochenschr. 1905. 1181.
426b. — Berl. klin. Wochenschr. 1909. 1439.

Luminal.

427. Benedeck: Wien. klin. Wochenschr. 1912. 571.
428. Brühl: Münch. med. Wochenschr. 1920. 1913.
429. Como: Inaug.-Diss. Würzburg 1914. Ref. Neurol. Zentralbl. 1917. 250.
429a. Curschmann: Therap. Monatsh. 1917. 148.
430. Deist: Klin. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 8. 1913. 10.
431. Dockhorn: Med. Klinik 1912. 1274.
432. Donath: Münch. med. Wochenschr. 1921. 812.
433. Eder: Therap. d. Gegenw. 1912. 258.
434. Emanuel: Neurol. Zentralbl. 1912. 563.
435. Epifanio: Riv. di pathol. nerv. e ment. 1915. Zit. nach 589.
436. Friedländer: Therap. Monatsh. 1919. 453.
437. Fuchs: Münch. med. Wochenschr. 1914. 873.
438. Fürer: Münch. med. Wochenschr. 1912. 1670.
439. Geißler: Münch. med. Wochenschr. 1911. 922.
440. Goldstein: Therap. Halbmonatsh. 1920. 987.
441. Gräffner: Berl. klin. Wochenschr. 1912. 938.
441a. Gregor: Therap. Monatsh. 1913. 549.
442. Hartung: Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 7.
443. Haug: Münch. med. Wochenschr. 1919. 1494.
444. Hauptmann: Münch. med. Wochenschr. 1912. 1907.
445. — Münch. med. Wochenschr. 1919. 1319.
446. Hering: Klin. Wochenschr. 1922. 1077.
447. Heinsius: Med. Klinik 1914. 591.
448. Hofbauer: Zentralbl. f. Gynäkol. 1920. 144. Ref. Therap. Halbmonatsh. 1920. 214.
449. v. Hueber: Münch. med. Wochenschr. 1919. 1090.
449a. Impens: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. 945.
450. Juliusberger: Berl. klin. Wochenschr. 1912. 940.
451. Kino: Therap. d. Gegenw. 1912. 403.
452. Klebelsberg: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1913. 415.
453. Klotz: Therap. Monatsh. 1915. 132.
454. König: Berl. klin. Wochenschr. 1912. 1883.
455. Kreß: Therap. Halbmonatsh. 1920. 200.
456. Krisch: Klin. Wochenschr. 1922. 518.
457. Langstein: Therap. Halbmonatsh. 1920. 32.
458. Lomer: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1913. 505.
459. Loewe: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. 947.
460. Luce und Feigl: Therap. Monatsh. 1918. 236.
461. Manin: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1914. 15.
462. Meyer: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1912. 183.
463. Mörchen: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 18. 1912. 517.
464. Müller: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. 580.
465. Patschke: Neurol. Zentralbl. 1914. 899.
466. Raecke: Med. Klinik 1912. Nr. 21.
467. Redlich: Wien. med. Wochenschr. 1920. 1166 u. 1214.
468. Reiß: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1912. 49.
469. Rosenfeld: Therap. d. Gegenw. 1912. 361.
470. Schäfer: Berl. klin. Wochenschr. 1912. 1038.

471. Sioli: Münch. med. Wochenschr. 1912. 1374.
472. Stein: Therap. Halbmonatsh. 1920. 387.
472a. Stockmeyer: Münch. med. Wochenschr. 1919. 446.
473. Strauß: Therap. Monatsh. 1915. 312.
474. — Therap. Monatsh. 1917. 338.
475. — Therap. Monatsh. 1918. 460.
476. Tobias: Neurol. Zentralbl. 1912. 858.
477. Ungar: Wien. klin. Wochenschr. 1914. 847.
478. Weber: Therap. Halbmonatsh. 1921. 467.
479. — Klin. Wochenschr. 1922. 998.
480. Wetzel: Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 30.
481. Zimmermann: Therap. Halbmonatsh. 1920. 79.

Neuronal.

482. Becker: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1904. 18.
483. Bleibtreu: Münch. med. Wochenschr. 1905. 703.
484. Bumke: Med. Klinik 1906. 703.
485. Dreyfuß: Therap. Monatsh. 1906. 237.
486. Euler: Therap. Monatsh. 1905. 168.
487. Fuchs und Schultze: Münch. med. Wochenschr. 1904. 1103.
488. Gerlach: Münch. med. Wochenschr. 1906.
489. Heinicke: Med. Klinik 1906. 572.
489a. Mannich und Zernek: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1908. 803.
490. Rixen: Münch. med. Wochenschr. 1904. 2139.
491. Schulze: Therap. d. Gegenw. 1905. 15.
492. Seige: Dtsch. med. Wochenschr. 1912. 1828.
493. Siebert: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1904. 109.
494. Stroux: Dtsch. med. Wochenschr. 1904. 1497.
495. Weifenbach: Zentralbl. f. Nervenheilk. 1905. 89.

Nirvanol.

496. Atzrott: Therap. d. Gegenw. 1920. 375.
497. Baumm: Therap. Monatsh. 1919. 383.
498. Berlit: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **61**. 1920. 259.
499. Bresler: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. **20**. 1894.
500. Brodfeld: Med. Klinik 1920. 184.
501. Brünicke: Berl. klin. Wochenschr. 1920. 324.
502. Carsten: Wochenschr. f. Therap. d. Auges. 1920. 49. Ref. Therap. Halbmonatsh. 1920. 248.
503. Curschmann: Therap. Monatsh. 1918. 53.
504. Freund: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. 1388.
505. Froboese: Dtsch. med. Wochenschr. 1920. 186.
506. Fuhrmann: Med. Klinik 1920. 783.
507. Geill: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1919/20. 75.
508. Gellhorn: Allg. med. Zentral-Zeit. 1919. 21.
509. Glaubitz: Zeitschr. f. exp. Med. **25**. 1921. 230.
510. Golliner: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. 76.
511. Jacob: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. 1331.
512. Jolowicz: Therap. Halbmonatsh. 1920. 416.
513. Katzenstein: Med. Klin. 1920. 156.
514. Kißmeyer: Med. Klinik 1920. 457.
515. Klebelsberg: Med. Klinik 1921. 593.
516. Majerus: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **63**. 1919. 312.
517. — Therapeut. Monatsh. 1919. 141.
518. Meißner: Therap. Monatsh. 1919. 332.
518a. Mendel: Neurol. Zentralbl. 1919. 637.
519. Michalke: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. 380.
520. Pensky: Med. Klinik 1918. 939 und 1919. 364.

521. Piotrowski: Münch. med. Wochenschr. 1916. 1512.
522. Pöllmann: Allg. med. Zentral-Zeit. 1920. 45.
523. Reye: Münch. med. Wochenschr. 1920. 1120.
524. Roeder: Therap. Monatsh. 1919. 54.
525. Rosenthal: Dtsch. med. Wochenschr. 1920. 129.
526. Schellenberg: Dtsch. med. Wochenschr. 1918. 101.
527. Schlichtegroll: Berl. klin. Wochenschr. 1920. 611.
528. Tilling: Therap. Monatsh. 1918. 422.
529. Voegele: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. 603.
530. Wernecke: Dtsch. med. Wochenschr. 1916. 1193.

Azetyl-Nirwanol.

531. Michalke: Münch. med. Wochenschr. 1921. 303.

Paraldehyd.

531a. Barnes: Brit. med. Journ. 1897. 2. 863.
532. Becker: Reichs-Med.-Anz. 1910. Nr. 25. Ref. Neurol. Zentralbl. 1911. 932.
533. Benda: Neurol. Zentralbl. 1884. Nr. 12. Ref. Dtsch. Med. Wochenschr. 1884. 559.
534. Boyd: Edinburgh med. Journ. 1910. Nr. 7. Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1910. 897.
535. Bumke: Münch. med. Wochenschr. 1902. 1958.
536. Clowes: Brit. med. Journ. 1898. II. 629.
537. Fornaca und Querrelli: Berl. klin. Wochenschr. 1912. 2451.
538. Fröhner: Berl. klin. Wochenschr. 1887. 685.
539. Goodhart: Brit. med. Journ. 1889. 19. Jan.
540. Goodmann: Zit. Nr. 553.
541. Gordon: Brit. med. Journ. 1889. 1. 515.
541a. Hartz: Journ. of the Americ. med. assoc. 58. 1912. 1477.
542. Hearder: Brit. med. Journ. 1896. 1. 725.
543. Hughes: Brit. med. Journ. 1889. 1. 1265.
544. Krafft-Ebing: Therap. Monatsh. 1887. 244.
545. — Neurol. Zentralbl. 1900. 139.
546. Laehr: Zeitschr. f. Psychiatrie 44. 1888. 495.
547. Langreuter: Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 1884. 1.
548. Loeb: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1914. 173.
549. Lovegrowe: Brit. med. Journ. 1888. 1. 1113.
550. Lovell-Drage: Lancet 1900. 2. 875.
551. Löwenstein: Berl. klin. Wochenschr. 1911. 1322.
552. Mac Gregor: Lancet 1899. 363.
553. Mackenkie: Brit. med. Journ. 2. 1891. 1244.
554. Mackie: Brit. med. Journ. 1. 1893. 65.
555. — Lancet 1899. 756.
556. Maier: Berl. klin. Wochenschr. 1911. 176 u. 322.
557. v. Noorden: Zentralbl. f. klin. Med. 1884. 164.
558. Paltauf: Berl. klin. Wochenschr. 1893. 888.
559. Peretti: Berl. klin. Wochenschr. 1883. 609.
560. Raimann: Wien. klin. Rundschau 1899. Nr. 19 u. 22.
561. Rehm: Zeitschr. f. Psychiatr. 44. 1888. 490 u. 650.
562. Reinhold: Therap. Monatsh. 1897. 300.
563. Rolleston: Practitioner 1888. 339. Zit. nach 553.
564. Saward: Lancet 1902. 2. 673.
565. Sommer: Neurol. Zentralbl. 1889. Nr. 3.
565a. Stewart: Brit. med. Journ. 1889. 1. 948.
566. — Brit. med. Journ. 1890. 2. 472.

Phenoval.

567. Bergell: Med. Klinik 1914. 147.
568. Hindelang: Med. Klinik 1914. 200.

569. Löb: Therap. d. Gegenw. 1914. 163.
570. Seegers: Therap. d. Gegenw. 1919. 478.
571. Sohler: Therap. Halbmonatsh. 1920. 351.

Proponal.

572. Bumke: Med. Klinik 1906. 703.
573. Ehrke: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1906. 46.
574. Fischer und Mering: Med. Klinik 1905. Nr. 52.
575. Kalischer: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1906. 826.
576. Lilienfeld: Berl. klin. Wochenschr. 1906. 286.
577. Mörchen: Münch. med. Wochenschr. 1906. 744.
578. Römheld: Therap. d. Gegenw. 1906. 190.
579. Schirbach: Therap. Monatsh. 1907. 37.
580. Stiefler: Klin.-therapeut. Wochenschr. 1909. 62.
581. Strobl: Ref. Neurol. Zentralbl. 1908. 473.

Somnazetin, neuer Name für Veranazetin (siehe dort).

Somnal und Ural.

582. Poppi: Bull. d. soc. med.-chirurg. di Bologna. 1885. Zit. Nr. 92.
583. Robinson: Dtsch. med. Wochenschr. 1889. 1004.
584. Sticker: Dtsch. med. Wochenschr. 1885. 824.

Somnifen.

585. Demole: Rev. neurol. 1921. 1222. Ref. Klin.-therapeut. Wochenschr. 1922. 799.
586. Dietlen: Therap. Halbmonatsh. 1921. 599.
587. Handschuh: Schweiz. med. Wochenschr. 1921. 925.
588. Hoffmann: Schweiz. med. Wochenschr. 1921. 177.
589. Kläsi: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 74. 1922. 557.
590. Liebmann: Schweiz. med. Wochenschr. 1920. 1093.
591. Redonnet: Arch. internat. de pharmaco-dyn. et de thérap. 25. 24. Zit. 461.

Sulfonal.

592. Alexander: Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1902. 501.
593. Bampton: Brit. med. Journ. 1899. 2. 1249.
594. Barnes: Brit. med. Journ. 1897. II. 863.
594a. Bolle: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1907. 558.
595. Breßlauer: Wien. med. Blätter 1891. Zit. nach 617.
596. Cohn: Therap. d. Gegenw. 1901. 94.
597. Dietrich: Therap. Monatsh. 1900. 220.
598. Erbslöh: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 23. 1903. 197.
599. Engelmann: Münch. med. Wochenschr. 1888. 449.
600. Ewald: Berl. klin. Wochenschr. 1888. 512.
601. Fränkel: Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 28. 285.
602. — Neurol. Zentralbl. 1908. 88.
603. Gillet: Brit. med. Journ. 1898. 2. 808.
604. Gilbert: Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 13. 1882. 603.
605. Goldstein: Dtsch. med. Wochenschr. 1892. 983.
606. Gulland: Brit. med. Journ. 1898. 2. 1821.
607. Hay: Ref. Zeitschr. f. Psychiatr. 1891. 95.
608. Herting: Zeitschr. f. Psychiatr. 51. 1895. 98.
609. Hind: Lancet 1. 1904. 219.
610. Hogarth: Lancet 2. 1889. 777.
611. Hoppe-Seyler und Ritter: Münch. med. Wochenschr. 1897. 355.
612. Jastrowitz: Dtsch. med. Wochenschr. 1889. 698.
613. Joachim: Therap. Monatsh. 1889. 226.
614. Kast: Berl. klin. Wochenschr. 1888. 309.
615. — Therap. Monatsh. 1888. 316.

616. Kast: Therap. Monatsh. 1889. 495.
617. — Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **31**. 69.
618. Kingsbury: Brit. med. Journ. 1889. **2**. 817.
618a. Kisch: Berl. klin. Wochenschr. 1889. 125.
619. Klein: Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol.. **16**. 487.
620. Knaggs: Brit. med. Journ. 1890. **2**. 955.
621. Knoblauch: Therap. Monatsh. 1889. 495.
622. Knox, Bond: Lancet 1889. **2**. 1053.
623. Locajano: Ref. Brit. med. Journ. 1889. **1**. 1273.
624. Lovegrove: Brit. med. Journ. 1888. **1**. 1113.
625. Mac Phedran: Brit. med. Journ. 1897. II. 857.
626. Merkel: Münch. med. Wochenschr. 1889. 449.
627. Müller: Therap. Monatsh. 1888. 378.
628. — Wien. klin. Wochenschr. 1894. 252.
629. Nakarai: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **58**. 1897. 169.
630. Neisser: Dtsch. med. Wochenschr. 1891. 703.
631. Oestreicher: Berl. klin. Wochenschr. 1888. 501 und Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. **28**. 285.
632. Ott: Prag. med. Wochenschr. 1889. Ref. Brit. med. Journ. 1889. **1**. 101.
633. Perregaux: Zit. Brit. med. Journ. 1889. 913.
634. Pförtner: Dtsch. med. Wochenschr. 1914. 1562.
635. Power: Brit. med. Journ. 1889. **1**. 1273.
636. Quinke: Berl. klin. Wochenschr. 1892. 889.
637. Rabbas: Berl. klin. Wochenschr. 1888. 3330.
638. Raymond: Brit. med. Journ. 1889. **2**. 838.
639. Richardson: Brit. med. Journ. 1889. **2**. 817.
640. Richmond: Brit. med. Journ. 1898. **2**. 1337.
641. Riedel: Münch. med. Wochenschr. 1889. 339.
642. Rogers: Journ. of the Americ. med. assoc. 1912. 1510.
643. Rosenbach: Grundriß der Pathologie und Therapie der Herzkrankheiten. Berlin 1899.
644. Rosin: Berl. klin. Wochenschr. 1888. 499.
645. Rottenberg: Therap. Monatsh. 1891. 645.
646. Schäffer: Therap. Monatsh. 1893. 57.
647. Schedtler: Zeitschr. f. Psychiatr. **50**. 1894. 465.
648. Schmey: Therap. Monatsh. 1888. 319.
649. Schotten: Therap. Monatsh. 1888. 555 u. 808.
650. — Therap. Monatsh. 1890. 187.
651. Schulte: Arch. f. klin. Med. **58**. 1897. 313.
652. Schulz: Neurol. Zentralbl. 1896. Nr. 19. Ref. Therap. Monatsh. 1896. 630.
653. Schwalbe: Dtsch. med. Wochenschr. 1888. 725.
654. Smith: Brit. med. Journ. 1900. **1**. 20.
655. Sutherland: Lancet 1889. **2**. 1053.
656. Tailly: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1908. 471.
657. Umpfenbach: Therap. Monatsh. 1889. 255.
658. Verhogen: La Clinique 1889. Ref. Lancet 1889. **1**. 1003.
659. Vorster: Zeitschr. f. Psychiatr. **47**. 1891. 29.
660. Walters: Lancet 1889. **2**. 1113.
661. West: Brit. med. Journ. 1889. **2**. 1023.
662. Whatley: Lancet 1904. **1**. 1016.
663. Wightwick und Rolleston: Lancet 1903. **1**. 1096.
664. Wolters: Therap. Monatsh. 1895. 656.
665. Zeigler: Med. Sentinel 1900. Mai. Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1900. 420.
666. — Brit. med. Journ. 1909. **2**. 1431.

Trional und Tetronal.

667. Baranyi: Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1912. 1402.
668. Barth und Rumpel: Dtsch. med. Wochenschr. 1890. 722.

669. Berger: Münch. med. Wochenschr. 1895. 928.
670. Beyer: Dtsch. med. Wochenschr. 1896. 6.
671. — Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 1893. 589.
672. Böttiger: Berl. klin. Wochenschr. 1892. 42.
673. Braune: Therap. Halbmonatsh. 1920. 71.
673a. Burghoff: Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 71. 1914. 354.
674. Clarke: Br. Ärztetag 1897. Brit. med. Journ. 1897. II. 853.
675. Colemann: Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1900.
676. Collatz: Berl. klin. Wochenschr. 1893. 966.
677. Geill: Therap. Monatsh. 1897. 399.
677a. Gierlich: Neurol. Zentralbl. 1896. 770.
678. Goldmann: Münch. med. Wochenschr. 1895. 1030.
678a. Hart: Americ. Journ. of the med. sciences. 121. 1901. 435.
679. Hecker: Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 1894. 595.
680. Herting: Dtsch. med. Wochenschr. 1894. 343 und Zeitschr. f. Psychiatr. 2. 109.
681. Horvath: Ref. Therap. Monatsh. 1893. 135.
682. Kämpffer: Therap. Monatsh. 1897. 122.
683. Koppers: Inaug.-Diss. Würzburg 1893. Ref. Therap. Monatsh. 1893. 362.
684. Köster: Therap. Monatsh. 1896. 141.
685. Kramer: Prag. med. Wochenschr. 1894.
686. Mackintosh: Lancet 1910. 1. 140.
687. M. D.: Lancet 1908. 1. 1254.
688. Mering: Therap. Monatsh. 1896. 421.
689. Morro: Dtsch. med. Wochenschr. 1894. 672.
690. v. Noorden: Therap. Monatsh. 1916. 426.
691. Obersteiner: Wien. klin. Wochenschr. 1895. 14.
692. Ogden: Boston med. a. surg. Journ. 1898. 169. Ref. Americ. Journ. of the med. sciences. 1898. 466.
692a. Peters: Allg. Zeitschr. f. Psychiatr. u. psych.-gerichtl. Med. 71. 1914. 354.
693. Pilcz: Therap. Halbmonatsh. 1920. 291.
694. Reinicke: Dtsch. med. Wochenschr. 1895. 211.
695. Römert: Inaug.-Diss. Breslau 1894. Zit. nach Friedländer, Therap. Monatsh. 1894. 370.
696. Rolleston: Lancet 1897. 1. 883.
697. Ropiteau: Thèse de Paris 1900. Ref. Therap. Monatsh. 1901. 219.
698. Rosenfeld: Berl. klin. Wochenschr. 1901. 547.
698a. Ruedy: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1900. 44.
699. Schäfer: Berl. klin. Wochenschr. 1892. 29.
700. Schultze: Therap. Monatsh. 1891. 538.
701. — Dtsch. med. Wochenschr. 1894. 152.
702. Schulz: Therap. Monatsh. 1896. 19 u. 630.
703. Spitzer: Wien. klin. Wochenschr. 1895. 417.
704. Svetlin: Wien. klin. Wochenschr. 1895. 14.
705. Tresillian: Brit. med. Journ. 1899. 1. 209.
706. Thomas: Münch. med. Wochenschr. 1902. 2065.
707. Vogel: Berl. klin. Wochenschr. 1899. 874.
708. Weber: Dtsch. med. Wochenschr. 1896. Vereins-Beilage 11.
709. Weyert: Med. Klinik 1909. 1265.
709a. Wightwick and Rolleston: Lancet 1903. I. 1096.
710. Wolff: Zentralbl. f. Nervenheilk. 1907. 128 und 1901. Mai- und Septemberheft (nicht zugänglich).

Urethan.

711. Cranston: Brit. med. Journ. 1889. 2. 978.
712. Friedländer: Therap. Monatsh. 1894. 41 (Sammelreferat).
713. Gordon: Brit. med. Journ. 1889. 2. 975.
714. v. Jaksch: Wien. med. Blätter 1885. 1021.
715. Sieveking: Brit. med. Journ. 1886. 2. 105.

716. Sticker: Dtsch. med. Wochenschr. 1885. 824.
717. Umpfenbach: Therap. Monatsh. 1889. 255.

Veranazetin = Somnacetin.

718. Baer: Münch. med. Wochenschr. 1912. 472.
719. Mönkemöller: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1912. 537.
720. v. Noorden: Therap. d. Gegenw. 1911. Heft 6.
721. — Therap. Halbmonatsh. 1919. 413.
722. Trebing: Therap. Monatsh. 1916. 442.

Veramon.

723. Fischer: Therap. Halbmonatsh. 1921. 636.
724. Martin: Dtsch. med. Wochenschr. 1921. 1586.
725. Starkenstein: Therap. Halbmonatsh. 1921. 619.

Veronal und Veronalnatrium — Medinal.

726. Abraham: Therap. d. Gegenw. 1904. 282.
727. Alter: Münch. med. Wochenschr. 1905. 514.
728. Authenrieth: Ref. Therap. Halbmonatsh. 1921. 716.
729. Bahrd: Münch. med. Wochenschr. 1905. 515.
730. Bachem: Klin.-therapeut. Wochenschr. 1911 und Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **68**. 228.
731. Berent: Therap. Monatsh. 1903. 279.
732. Behloradski: Zentralbl. f. inn. Med. 1912. 416.
733. Becker: Therap. Monatsh. 1909. 417.
734. Boehnheim: Med. Klinik 1920. Nr. 42.
735. Brewer: Therap. Gaz. 1912. 381. Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1912. 1094.
736. Browning: Brit. med. Journ. 1913. **2**. 20.
737. Bourilhet: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1905. 1208.
738. Carafoli: Ref. Journ. of the Americ. med. assoc. **64**. 188.
739. Chitty: Lancet 1913. **1**. 917.
740. Clarke: Lancet 1904. **1**. 223.
741. — Lancet 1905. **2**. 1914.
742. Clark: Journ. of the Americ. med. assoc. 1908. 1259.
743. Cohn: Therap. Monatsh. 1907. 275.
744. — Med. Klinik 1907. 151.
745. Davids: Berl. klin. Wochenschr. 1904. 830.
746. Davies: Brit. med. Journ. 1909. II. 1154.
747. Dick: Brit. med. Journ. 1914. 1. 856.
748. Dobrschanski: Wien. med. Presse 1906. 2144. Ref. Therap. Monatsh. 1906. 624.
749. Ebstein: Münch. med. Wochenschr. 1909. 136.
750. Emden: Münch. med. Wochenschr. 1908. 1050.
751. Ehrke: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 8. 6.
752. Ehrlich: Münch. med. Wochenschr. 1906. 559.
753. Euler: Therap. Monatsh. 1904. 461.
754. Fischer und Hoppe: Therap. d. Gegenw. 1908. 551.
755. — — Münch. med. Wochenschr. 1909. 1429.
756. — und Mering, Therap. d. Gegenw. 1903. 96.
757. — — Therap. d. Gegenw. 1904. 145.
758. Flatau: Therap. d. Gegenw. 1908. 73.
759. Frank: Klin.-therapeut. Wochenschr. 1912. 38. Ref. Fortschr. d. Med. 1912. 1661.
760. Fraser: Lancet 1914. I. 1736 und Brit. med. Journ. 1912. II. 72.
760a. Friedel: Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1905. Zit. nach 779a.
761. Galler: Therap. d. Gegenw. 1910. 94.
762. Gautier: Rev. méd. de la Suisse romande 1919. Ref. Therap. Monatsh. 1919. 368.
763. Geiringer: Klin.-therap. Wochenschr. 1912. 1499.
764. Gerhartz: Berl. klin. Wochenschr. 1903. 928.
765. Gieriger: Wien. klin. Wochenschr. 1905. 1243.

766. Grißlich: Med. Klinik 1913. 1895.
767. Glaser: Wien. klin. Wochenschr. 1900. 1414.
768. Gwozdescki: Ref. Ärztl. Sachverst.-Zeit. 1908. 122.
769. Hald: Zentralbl. f. Nervenheilk. 1904. 173.
770. Hampke: Inaug.-Diss. Leipzig 1906.
771. Harnack: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. **36**. 1909. 38.
772. — Münch. med. Wochenschr. 1905. 2269.
773. Harpe: Ref. Therap. Monatsh. 1908. 108.
774. Hoge: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. III. F. **62**. 1921. 19 u. 223.
775. Höftmann: Dtsch. med. Wochenschr. 1905. 971.
776. Hoppe: Dtsch. med. Wochenschr. 1905. 971.
777. Hornung: Münch. med. Wochenschr. 1920. 484.
778. House: Journ. of the Americ. med. assoc. 1907. 1345.
779. Homburger: Therap. d. Gegenw. 1904. 299.
779a. Husemann: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. **4**. 1905. 42.
780. v. Husen: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1904. 6.
781. Jacobj: Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätsw. **37**. 1909. 222.
782. Jacobsen: Therap. Monatsh. 1904. 628.
783. Jolowicz: Dtsch. med. Wochenschr. 1904. 803.
783a. Jordan: Brit. med. Journ. 1904. **1**. 538.
784. Kaan: Therap. Monatsh. 1904. 458.
785. Klausner: Ref. Therap. Monatsh. 1916. 599.
786. Klieneberger: Münch. med. Wochenschr. 1905. 1543.
787. Krause: Berl. klin. Wochenschr. 1920. 1171.
787a. Krauß: Inaug.-Diss. Kiel. Zit. nach 774.
788. Kreß: Therap. Monatsh. 1905. 37.
789. — Therap. Monatsh. 1905. 467.
790. Laehr: Allg. Zeitschr. f. Psychiatr. u. psych.-gerichtl. Med. **69**. 1912. 529.
791. Laudenheimer: Therap. d. Gegenw. 1904. 47.
792. Liebl: Med. Klinik 1909. 1719.
793. Lichtenstern: Wien. med. Wochenschr. 1911. 1820.
794. Lilienfeld: Berl. klin. Wochenschr. 1903. 474.
795. Likudi: Berl. klin. Wochenschr. 1909. 2021.
796. Luedke: Ref. Neurol. Zentralbl. 1911. 933.
797. Luther: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1903. 293.
798. Martin: Brit. med. Journ. 1910. **2**. 457.
798a. Masay und Drappier: Journ. méd. de Bruxelles. Zit. nach 774.
799. Mendel und Cron: Dtsch. med. Wochenschr. 1903. 608.
800. Moszeik: Med. Klinik 1920. 9.
801. Mörchen: Therap. Monatsh. 1906. 211.
802. Munk: Med. Klinik 1908. 1834.
803. Munro: Brit. med. Journ. 1914. **1**. 854.
804. Naughton: Brit. med. Journ. 1910. **2**. 375.
805. Nieuhaus: Neurol. Zentralbl. 1907. 900.
806. Ormsby: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1908. 798.
807. Oppenheim: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **57**. 1917. 1.
808. Pariser: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1906. 506.
809. Pauly: Berl. klin. Wochenschr. 1910. 479.
810. Parsons: Brit. med. Journ. 1908. **2**. 832.
811. Pernet: Brit. med. Journ. **2**. 312.
812. Pfeiffer: Dtsch. med. Wochenschr. 1904. 1892.
813. Pisarski: Therap. Monatsh. 1904. 501.
814. Poly: Münch. med. Wochenschr. 1903. 856.
815. Römer: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. 1305.
816. Reich und Herzfeld: Therap. Monatsh. 1908. 354.
817. Rosendorff: Berl. klin. Wochenschr. 1910. 934.
818. Rommel: Charité-Ann. **36**. 1912. 562.
819. Rosenfeld: Therap. d. Gegenw. 1903. 164.

820. Richter und Steiner: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1903. 545.
821. Rumpel: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. 704.
822. Russel und Parker: Brit. med. Journ. 1914. 1. 853.
823. Schiffer: Dtsch. med. Wochenschr. 1904. 920.
824. Schmidt: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1908. 472.
825. Schubiger: Schweiz. Korrespbl. 1916. 1741.
826. Schneider: Prag. med. Wochenschr. 1917. 17.
827. Senator: Dtsch. med. Wochenschr. 1904. 1137.
828. Souper: Brit. med. Journ. 1914. 2. 1015.
829. Sowden: Brit. med. Journ. 1910. 2. 140.
830. Steinitz: Therap. d. Gegenw. 1908. 203.
830a. — Therap. d. Gegenw. 1908. 293.
831. — Münch. med. Wochenschr. 1909. 2106.
832. Sérieux und Mignot: Ref. Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. 1905. 1208.
833. Topp: Therap. Monatsh. 1907. 163 u. 276.
834. Ulrici: Therap. Monatsh. 1904. 614.
835. Umber: Med. Klinik 1906. 1254.
836. Weitz: Med. Klinik 1918. 159.
837. — Festschr. St. Georg. 1912. 241. Hamburg.
838. Willcox: Lancet 1913. 2. 734 u. 1178.
839. Winternitz: Med. Klinik 1908. 1189.
840. — Münch. med. Wochenschr. 1908. 2599.
841. Würth: Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1903. 100.
842. Wolters: Med. Klinik 1908. 182.
843. Zörnlaib: Wien. med. Wochenschr. 1906. 2454.
844. W. M. H.: Brit. med. Journ. 1910. 1. 552.
845. X. X. X.: Brit. med. Journ. 1909. 2. 1320 u. 1387.

Viferral.

846. Gärtner und Witthauer, Therap. Monatsh. 1905. Nr. 3.
847. Ehrke, Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1906. 49.
848. Mackh, Münch. med. Wochenschr. 1906. 526.

Einleitung.

1869 wurde das Chloralhydrat von Liebreich als erstes Schlafmittel der Alkoholgruppe der Praxis übergeben. Die 1871 erschienene 3. Auflage seiner Broschüre (269) zählt schon fast 300 Veröffentlichungen auf. Diese hohe Zahl kann nicht allein auf eine Modeströmung zurückgeführt werden, sondern ist ein Zeichen dafür, daß hier etwas wesentlich Neues geboten wurde. In dieser Broschüre finden sich schon zahlreiche Angaben über erfolgreiche Wirkung bei anderen Indikationen (Eklampsie, Epilepsie, Delirium tremens, Enuresis, Pollution, Singultus, Seekrankheit, Schweiße der Phthisiker, Cholelithiasis, Neuralgien u. a. m.). Alle diese Indikationen stellen Vorstöße auf Gebiete dar, auf denen das Chloralhydrat und die der gleichen pharmakologischen Gruppe angehörenden Mittel seither mehr oder weniger Alleinherrscher geblieben sind; nur aus einigen dieser in so schnellem Siegeszuge gewonnenen Positionen sind diese Schlafmittel wieder verdrängt worden, z. B. durch die Antineuralgika. Neue Indikationsgebiete haben sie in diesem Zeitraum kaum gewonnen (Augenzittern der Bergleute (Ohm [181]), Dauernarkose von Geisteskranken (Wolff [710], Epifanio [435], Kläsi [589]). Danach sollte man annehmen, daß es sich um Mittel mit genau erforschter Wirkung und feststehender Indikation

handle. Bei sekundärer Schlaflosigkeit sind die vorzüglichen symptomatischen Erfolge unbestritten, haben sogar vielfach die kausale Therapie verdrängt. Die Anwendung bei primärer Schlaflosigkeit ist jedoch strittig (Ablehnung durch manche Psychotherapeuten). Zwei Punkte sind hier zu beachten: daß die primäre Schlafstörung ein Sammelbegriff ist, der mannigfache Formen — sicher auch noch unerkannte sekundärer Natur — umfaßt, und daß der für die Diagnose oft benutzte Schluß ex juvantibus nicht ohne weiteres berechtigt ist. Wenn bei der Schlaflosigkeit im Hochgebirge (Schrumpf [126]) die Digitaliswirkung die Schlafmittelwirkung übertrifft, so ist der Schluß auf eine Herzschwäche als Ursache statthaft. Schwieriger ist die Entscheidung bei Medikamenten mit nicht so klar bestimmtem Angriffspunkte, wie den Antispasmodicis (Diuretin usw.) und den Antineuralgicis, die sich in manchen Fällen wirksamer zeigen. Der ausgezeichnete symptomatische Erfolg psychischer Maßnahmen und der Schlafmittel verbietet jeden Schluß in dieser Richtung; und der von manchen Anhängern beider Behandlungsweisen erhobene Anspruch einer kausalen Therapie ist keinesfalls allgemeingültig.

Die praktisch wichtige Abgrenzung von Nebenwirkungen und Vergiftungen wird nicht nach der Schwere der Erscheinungen vorgenommen, weil sich auf diese Weise eine scharfe Grenze nicht ziehen läßt. Eine schärfere Abgrenzung erhält man, wenn man die Dosis zugrunde legt: Erscheinungen, die sich bei therapeutischen Dosen zeigen, werden als Nebenwirkungen, diejenigen, die bei höheren Dosen auftreten, als Vergiftungen bezeichnet. Hierbei werden zwar, entsprechend der großen individuellen Toleranzunterschiede schwere Erscheinungen gelegentlich unter die Nebenwirkungen, leichte unter die Vergiftungen fallen können. Dieser Nachteil wird aber dadurch aufgewogen, daß bei dieser Fassung des Begriffs Nebenwirkungen, die auch praktischen Bedürfnissen am meisten entspricht, unsere Kenntnis der Kontraindikationsstellung gefördert wird. Zwei Umstände verwischen zwar auch diese Grenze. Erstens ist die therapeutische Dosis keine feststehende Größe; für die meisten Mittel ist keine Maximaldosis festgesetzt. Da in renitenten Fällen nicht zu selten die gebräuchlichen Dosen überschritten werden, ist für die Praxis die Anführung der Erscheinungen unter Nebenwirkungen auch bei etwas höheren Dosen gerechtfertigt. Zweitens ist für eine Reihe von Mitteln nur ein Gebrauch von bestimmter Dauer empfehlenswert. Die Folgen längeren Gebrauches ergeben sich jedoch zwanglos aus den bekannten Nebenwirkungen, so daß auch sie mit diesen zusammen besprochen werden.

Schlaftheorien.

Da der Schlaf einen kaum entwirrbaren Komplex somatischer und psychischer Erscheinungen darstellt, ist er der kausal-experimentellen Forschung äußerst schwer zugänglich, und die aufgestellten Theorien berücksichtigen, je nach dem Standpunkte ihrer Väter, meist einseitig nur eine Seite des Problems [1]). Die von Physiologen aufgestellten Theorien nehmen einen festen Kausalzusammenhang zwischen Ermüdung und Schlaf mit Hilfe hypothetischer Ermüdungsstoffe an. Bekannte Tatsachen, wie der Gewohnheitsschlaf der Rentner

[1]) Zusammenstellung der älteren Theorien bei Jastrowitz (75) und Bradbury (14a), der neueren bei Gaupp (37).

und die Bezwingung der Müdigkeit, lassen sich dann nur mit Hilfshypothesen, die die ursprünglichen mehr oder weniger illusorisch machen, erklären. Zudem sind sie auch vom rein physiologischen Standpunkte aus anfechtbar. Gegenüber der Verwornschen (141) Lehre (Assimilation im Schlaf, Dissimilation bei Tage) hebt Bethe (10) hervor, daß sehr wichtige Unterlagen fehlen (Steigerung des Stoffwechsels bei geistiger Arbeit nicht nachgewiesen), und daß sie eine Unterscheidung zwischen Schlaf und Ruhe, deren Gaswechsel der gleiche ist, nicht gestattet. Kohlensäure und Milchsäure (Peyer) als Ermüdungsstoffe haben ebensowenig wie die Kenotoxine Weichardts der Nachprüfung standgehalten. Umgekehrt heben die Neurologen und Psychologen den psychischen Faktor hervor. Die Bedeutung der Psyche geht vielleicht am besten hervor aus der Tatsache, daß eine ganze Reihe der Einschlafhilfsmittel (nasses Tuch auf den Kopf, Wassertrinken, Lesen usw.) von denselben Individuen morgens angewandt werden, um die letzte Schlafträgheit zu vertreiben. Diese „psychischen“ Theorien haben ihren schroffsten Ausdruck bei Janet gefunden, der die Schlaflosigkeit als eine „aboulie du sommeil“ bezeichnet. Es ist kein Zweifel, daß man „schlafen wollen“ kann; und da die meisten Schlafstörungen psychogener Natur sind, so wird diese Theorie durch die Praxis scheinbar bestätigt; aber sie gilt nicht für den normalen Schlaf und scheitert schon daran, daß es eine schlaferzwingende Müdigkeit gibt. Es ist das Verdienst Jacobjs (71—73), darauf hingewiesen zu haben, daß Veränderungen am Gefäßsystem bei der Ermüdung und im Schlaf eine hervorragende Rolle spielen, und daß das Gefäßsystem sowohl psychischen als auch somatischen Einflüssen unterliegt; er setzt die Leistungsfähigkeit zu einer schnellen, Ermüdung und Schlaf zu einer langsamen Zirkulation in Beziehung, wobei die Geschwindigkeit von der Gefäßweite abhängig gedacht wird. Die Gefäßweite ist einerseits von Stoffwechselprodukten (im Sinne der Dilatation), andererseits von der Psyche (im Sinne der Konstriktion) abhängig; auf diese Weise ist es möglich, den jeweiligen Zustand auf das Gegenspiel zweier — freilich nicht meßbarer — Größen zurückzuführen und die Klippen, an denen die anderen Theorien scheitern, zu vermeiden. Jacobj bleibt jedoch von der Einseitigkeit fern, in den Gefäßveränderungen die alleinige Ursache der Ermüdung und des Schlafes zu sehen, sondern nimmt außerdem eine Erregbarkeitsverminderung des Zentralnervensystems an. Er hebt hervor, wie gut sich in seine Vorstellung der Einfluß gewisser Pharmaka (Schlafmittel einerseits, Koffein andererseits) einfügt; doch scheint aus den Selbstbeobachtungen Gellhorns hervorzugehen, daß manches psychisch bedingt ist, was man von Jacobjs Standpunkt aus als Kreislaufwirkung ansehen würde. Gellhorn (41) fand nämlich, daß die Pulsverlangsamung nach Ermüdung durch Koffein nicht beeinflußt wurde, während das Müdigkeitsgefühl wich. Auch bei hydrotherapeutischen Maßnahmen, bei denen die Kreislaufdeutung naheläge, stehen die psychischen Wirkungen im Vordergrund. Busch und Plaut (18) konnten nach zweistündigem heißen Bade nur eine geringe, nach 10 Minuten abklingende Blutdrucksenkung feststellen. Bei ausgesprochenem Müdigkeitsgefühl ließ sich weder am Ergographen noch in der psychischen Leistung eine Ermüdung nachweisen; also geringe Kreislaufänderung, keine objektive Ermüdung, sondern nur das subjektive Gefühl von Müdigkeit. Die Tatsache, daß die gleiche hydrotherapeutische Maßnahme bei dem einen Individuum Erregung, bei dem anderen Schlaf zur Folge hat, und

daß diese entgegengesetzten Wirkungen innerhalb weniger Tage beim gleichen Individuum auftreten können, läßt sich nicht auf verschiedene Kreislaufwirkung zurückführen. Die Konstanz der Kreislaufwirkung trotz Gewöhnung geht aus einem Versuche In der Stroths (69) hervor; er fand bei einem an heiße Bäder gewöhnten Japaner und einem nicht gewöhnten Europäer den objektiven (Blutdruckmessung) thermischen Indifferenzpunkt gleich, wogegen der subjektive 10° auseinanderlag. Ist somit eine weitgehende Unabhängigkeit der Müdigkeit von Kreislaufserscheinungen nachgewiesen, so bleibt der Kern der Jacobjschen Vorstellung doch unberührt. Da Jacobj im Gegensatz zu seinen Vorgängern nicht auf theoretischer Konstruktion fußt, sondern Tatsachen beschreibt, sie experimentell ergründet und zusammenfassend deutet, so können nur Einzelheiten der Deutung erschüttert werden, die Gesamtvorstellung bleibt dadurch unangetastet. Die Betrachtung der Kreislaufverhältnisse bei Ermüdung und Schlaf hat sich außerdem bei der Klärung der Nebenwirkungen und Vergiftungen durch Schlafmittel als so fruchtbar erwiesen, daß die Vorstellung Jacobjs zur Zeit die beste Grundlage für die hier zur Erörterung stehenden Probleme bildet. Da auch sie zwischen Ruhe und Schlaf keine scharfe Grenze zu ziehen vermag, ist sie keine Schlaftheorie im Sinne strenger Forderung. Dieser Anspruch ist jedoch vom Autor auch nie erhoben worden.

Die Erforschungen der Phosphorsäureverhältnisse in Ruhe, Arbeit und Ermüdung durch Embden (28) und seine Schüler hat eine Fülle neuer Kenntnisse gebracht. Embden und v. Noorden (109) glauben, daß jede Zelltätigkeit mit Phosphorsäureaustritt verbunden ist. Versuche, durch Phosphorsäurezufuhr die Leistungsfähigkeit zu heben, haben zum Teil zu Erfolg geführt, zum Teil nicht (Embden, Gräfe, Schmitz). Nach v. Noorden (109) steht die Wirkung der des Koffeins nach. Wieweit wir auf diesem Gebiete noch von einem Einblick entfernt sind, geht vielleicht am besten hervor aus einer Darstellung Rießers (117), der fast auf der gleichen Seite die Phosphorsäure einen Ermüdungsstoff nennt und ihre Anwendung bei Ermüdung empfiehlt. Nach Embden ist die Muskelkontraktion mit einem Phosphorsäureaustritt verknüpft, der in der Ermüdung anhält und in der Erschöpfung sein absolutes Maximum erreicht, so daß kein weiterer Austritt und also auch keine Muskelkontraktion mehr möglich ist. Sollten diese Untersuchungen an anderen Objekten das gleiche Ergebnis haben, so würde damit ein wesentlicher Faktor der Ermüdung gefunden sein, dem eine grundsätzlich höhere Bedeutung für Ermüdungs- und Schlaftheorien zukäme als den bisher besprochenen Tatsachen.

Bei den Schwierigkeiten, die sich allen erwähnten Theorien entgegenstellen, ist es erklärlich, daß die einen im Schlaf ein nicht weiterer Forschung bedürftiges Phänomen sehen (Lewandowski), andere unter Verzicht auf eine kausale Verknüpfung diesen Schwierigkeiten zu entgehen suchen. Die von ihnen aufgestellten Theorien sind die sogenannten „biologischen". Es erscheint gleichgültig, ob man mit Claparède (21) den Schlaf einen Reflex nennt oder mit Trömner Reaktion; Trömner (139) versteht darunter eine Kette von Reflexen, von denen nur das erste Glied eintreten muß, die späteren ausbleiben können, wie z. B. bei der Kältereaktion die sekundäre Hyperämie bei kachektischen Individuen vermißt wird. Da er die Glieder dieser Kette nicht aufzuweisen vermag, ist für unsere Kenntnisse nicht viel gewonnen. Diese rein

beschreibenden Theorien haben jedoch den Vorteil, daß sie alle Erscheinungen des Schlafes anführen und nicht wie die auf kausale Ergründung gerichteten Theorien die Erscheinungen, die dem ordnenden Denken Schwierigkeiten machen, unerwähnt lassen. In der Tat ist das in den heutigen Lehr- und Handbüchern gegebene Bild des Schlafes stets lückenhaft; es fehlen in ihm die von den Biologen besonders hervorgehobenen und „aktive Vorgänge" genannten Erscheinungen, und dies, obwohl sie größtenteils altbekannt sind und sich in den Lehrbüchern jener schönen Zeit schon finden, in der es möglich war, gleichzeitig Physiologe, Biologe und Psychologe zu sein (Johannes v. Müller, Eble). Es handelt sich dabei einerseits um somatische Erscheinungen: Kontraktionszustand mancher Muskeln im Schlafe, der Sphinkteren, der Nackenmuskeln bei den mit freischwebendem Kopfe schlafenden Japanerinnen, der Beinmuskeln bei stehend schlafenden Vögeln, andererseits um psychische Erscheinungen: die Kopfuhr, d. h. das zeitliche Orientierungsvermögen mancher Menschen im Schlafe, und das Erwachen, das nicht von der Stärke des Weckreizes, sondern vom psychischen Interesse abhängt (junge Mütter, durch Gewitter unerweckbar, erwachen bei leisem Weinen des Kindes). Die Untersuchungen von Trömner über die Latenzzeit im Schlafe und von Brodmann (15), der in hirnvolumetrischen Versuchen auf Sinnesreize hin Veränderungen gleicher Intensität im Schlafen und Wachen fand, verbieten die landläufige Auffassung vom Schlafe als einer schlechthin negativen Phase, sondern verlangen eine genauere Analyse der somatischen und psychischen Erscheinungen.

Aus der Betrachtung der Schlaftheorien ergibt sich also, daß sie nicht imstande sind, den Faden durch das Labyrinth der vielen Schlafmittel abzugeben, und daß einstweilen im Sinne Claparèdes und Trömners nur die Aufzählung der Einzelerscheinungen die Grundlage für die Beurteilung der Schlafmittelwirkung abgeben kann.

Die allgemeinen und psychischen Begleiterscheinungen des Schlafes.

Die während der Arbeit sich einstellende Abnahme der Leistungsfähigkeit wird als Ermüdung bezeichnet. Muscio (106a) hebt hervor, daß die Ermüdung kein objektiv faßbarer Komplex ist, daß ihre Begleiterscheinungen sowohl aus anderen Ursachen als geleisteter Arbeit auftreten, als auch bei wirklicher Ermüdung fehlen können. Da es also keinen Ermüdungstest gibt, läßt er den Ausdruck Ermüdung fallen und ersetzt ihn durch die oben gegebene Definition. Will man aus praktischen Gründen das kurze Wort beibehalten, so kann man die beiden abweichenden Zustände als Pseudoermüdung bzw. als larvierte Ermüdung bezeichnen. Leichtere Grade der Ermüdung lassen sich durch Ruhepausen und Nahrungsaufnahme (diese reflektorisch wirkend?) beseitigen; in welchem Umfange diese leichten Grade schon die Gesamtleistung herabsetzen, lehren die systematischen Untersuchungen Taylors, der durch geeignete Abmessung der Einzelleistungen und empirisch verteilte Pausen die Gesamtleistung bei schwerer körperlicher Arbeit auf das Vierfache steigern konnte. Von einer entsprechenden Methodik für geistige Arbeit sind wir heute leider noch weit entfernt. Wir sind in den hygienischen Ratschlägen für geistige Arbeit trotz Heumann (59) und Lindley (97) nicht über die Vorschriften

von Celsus hinausgekommen. Höhere Grade der Ermüdung können nur durch Schlaf behoben werden. In diesen Fällen ermüden auch bei körperlicher Arbeit die geistigen Funktionen, besonders die Aufmerksamkeit (Zunahme der Unfälle in den letzten Arbeitsstunden). Andere psychische Erscheinungen sind die Auffassungserschwerung und nach vorübergehend gesteigertem Willensantrieb eine Abnahme desselben. Umgekehrt nimmt auch bei geistiger Ermüdung die körperliche Leistungsfähigkeit stark ab, z. B. fand Maggiora (93) die Leistung der Mittelfingerbeuger nach vierstündigem Examinieren auf $^1/_4$—$^1/_2$ vermindert. Dieser höhere Grad der Ermüdung wird als Müdigkeit bewußt. Das Verhältnis von Müdigkeit und Ermüdung ist jedoch keine feste Größe; die Extreme liegen bei Depressiven und Manikern; der Neurastheniker schwankt zwischen großer Ermüdbarkeit und durch Anregbarkeit bedingter Übermüdung. Individuen, die zur rechten Zeit müde werden und ein — wenn auch kurzes — Schläfchen machen, sind als die gesundesten anzusprechen, während solche, die diesen feinen Regulationsmechanismus nicht besitzen, in den Erregungszustand der Übermüdung geraten; dieser ist psychisch durch Bewegungsdrang und Hervortreten von Klangassoziationen charakterisiert (Aschaffenburg [4]). Er findet sich hauptsächlich bei geistigen Arbeitern, die durch ihr Interesse über ihre Leistungsfähigkeit hinaus angeregt sind; dagegen wird im allgemeinen bestritten, daß nach körperlicher Überanstrengung Übermüdung einträte. Da eine Umfrage der Zeißwerke bei ihren Kassenärzten über die Wirkung der durchgehenden Arbeitszeit eine Zunahme der Schlafstörungen ergab, muß diese Behauptung als zweifelhaft angesehen werden [1]. Die scharfe Trennung körperlicher und geistiger Arbeit tritt zwar in den Stoffwechselversuchen hervor, ist aber im praktischen Leben nicht recht haltbar, da stets bei der einen auch die der anderen zugehörenden Funktionen geschwächt werden.

Beim normalen Einschlafen findet eine Gedankendissoziation statt; die Persönlichkeit verliert allmählich den richtungsgebenden Einfluß auf die Gedanken, deren Gefühlsbetonung gegen den Wachzustand abnimmt, ein Vorgang, der sich in den letzten Stadien der Ermüdung häufig schon vorbereitet. Bei den Einschlafstörungen bleibt die Gefühlsbetonung sehr stark, das Individuum spielt nicht mehr die aktive Rolle wie im Wachzustand, nicht die objektiv betrachtende wie beim normalen Einschlafen, sondern eine passive; es wird von seinen Gedanken und Gefühlen hin- und hergeworfen. Die Einschlafstörungen sind die häufigsten Schlafstörungen unserer Zeit; sie sind auf das Mißverhältnis zwischen Leistungsfähigkeit und geforderter Leistung zurückzuführen, ein Mißverhältnis, das so groß ist, daß v. Noorden (110) zu seiner Behebung als „relativ harmloses Schmieröl" den Kaffee empfiehlt, den Hufeland vor 100 Jahren noch als „Denkhilfe" verpönte. Man könnte nun versucht sein, die Schlafmittel, soweit sie Einschlafmittel sind, aus dem gleichen Gedankengange heraus weitherzig zu verwenden, um so von anderer Seite, nämlich durch Besserung des Schlafes die Leistungsfähigkeit zu heben. Obwohl in einzelnen Fällen Schlafmittel jahrelang, auch von Ärzten, ohne Schaden genommen wurden, sogar Chloralhydrat (Goldscheider [46]), so sind doch Schlafmittel viel zu differente Mittel, als daß sich dieser Standpunkt vertreten ließe.

[1] Die Angaben, die sich auf Fabrikarbeiterverhältnisse beziehen, sind der in Stuttgart erscheinenden Werkzeitung „Der Boschzünder" entnommen.

Außerdem entsteht bei längerem Gebrauch häufig eine krankhafte Reizbarkeit, die die Schlaflosigkeit nach vorübergehender Besserung verschlimmert. Mit Alkohol kann man in Fällen akuter Übermüdung einen Erfolg in verschiedener Richtung erzielen, nämlich der Steigerung der Leistung wie des Schlafes (Widmer [148]). Der Reizhunger, als den Schmidt (125a) die Übermüdung charakterisiert, macht sowohl zu guter Arbeit wie zu gutem Schlafe unfähig. Der Alkohol schafft ein Gefühl des Behagens und der Befriedigung, das in beiden Richtungen fördernd wirkt. Überwiegen bei Einschlafstörungen auch psychische Ursachen (Sorgen, Überanstrengung usw.), so gilt es doch auf körperliche Störungen, die oft nur geringgradig sind, zu fahnden (besonders Magen-Darmkanal, Aziditätsverhältnisse, Meteorismus usw.); denn diese geben sehr oft den Boden für unangenehme Sensationen und indirekt schlafstörende Gefühle und Gedanken ab. Keinenfalls sollte man versäumen, auf Lebensweise (Vergnügungsstrapazen) und Stimmung des Patienten einwirken, da gerade für das Einschlafen der psychische Faktor von größter Bedeutung ist; es sei nur an die antike Vorstellung erinnert, nach der es zum Wesen des großen Mannes gehörte, daß er angesichts schwieriger Situationen im Vollgefühl seiner Kraft die zum Einschlafen nötige Ruhe besitzt, und dem halte man das heute weitverbreitete Insuffizienzgefühl gegenüber. Das Ziel, das dem Arzte bei Beeinflussung der Stimmungslage vorschweben muß, hat Hufeland in die Worte gefaßt: „Die Menschen müssen wieder lernen mit den Kleidern die Sorgen abzulegen und sich auf die Glückseligkeit zu freuen, am nächsten Morgen neu geboren zu werden."

Man kann sich wohl kaum der Ansicht verschließen, daß sich der Einfluß der Psyche auch noch weiter in den Schlaf hinein erstreckt, denn es gibt zweifellos einerseits Menschen, die ebenso, wie sie ihre Tagesarbeit schnell und fest zugreifend erledigen, auch ihren Schlaf angreifen. Dazu gehören die ausgesprochenen Tatmenschen, die mit kurzem Schlafe auskommen, wie Friedrich der Große, Napoleon, während wir bei den der Betrachtung ergebenen bedeutenden Männern Langschläfer finden, z. B. Schopenhauer. Andererseits gibt es aber Menschen, die weder mit der Arbeit noch mit ihrem Schlafe fertig werden können. Die Möglichkeit eines Circulus vitiosus zwischen Schlaflosigkeit und geringer Leistungsfähigkeit soll hiermit keineswegs bestritten werden. Die Fälle, in denen ein solcher vorliegt, sind in erster Linie zur Schlafmittelbehandlung geeignet; jedoch ist dieser Circulus vitiosus bei den zahlreichen Fällen, die erst auf psychische Behandlung ansprechen, von untergeordneter Bedeutung. Nur psychischer Behandlung zugängig sind die seltenen Hypnalgien und das Auftreten von bedrohlichen Atemstörungen im Schlafe (Oppenheim [111]). Dieser Erfolg psychischer Behandlung spricht für einen sich in den Schlaf erstreckenden Einfluß der Psyche.

Daß die Bedeutung des Schlafes in der Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit liegt, wird sowohl von Laien als auch in den wissenschaftlichen Betrachtungen allgemein angenommen; von welchen Faktoren diese Wiederherstellung abhängt, ist aber noch durchaus ungeklärt. Die Dauer des Schlafes allein ist nicht maßgebend für seinen Erholungswert; dieses beweist außer den angeführten Beispielen von Kurzschläfern die bekannte Erfahrung des „Sichdummschlafens". Einen besseren Maßstab glaubte man gefunden zu haben, als Kohlschütter durch die Größe des Weckreizes die Schlaftiefe der Messung

zugänglich machte. Michelson (104) hat mit dieser Methode einen normalen Schlaftyp abgrenzen können, bei dem die Tiefe nach einer Stunde ihr Maximum erreicht, von diesem in der nächsten Stunde fast ebenso schnell wieder abfällt und für die Restzeit sehr gering bleibt. Abweichungen von diesem Schlaftyp zeigen sich entweder in der Intensität oder im zeitlichen Verlauf. In der Extremform verläuft die Kurve flach und besitzt kein deutliches Maximum mehr, sondern weist nur die auch in der Normalkurve schon vorhandenen Zacken in etwas ausgesprochenerer Weise auf. Bei Übergangsformen zwischen beiden Typen finden sich entweder zwei Maxima — dieser Typ erinnert an die von Czerny (22) festgestellte Schlafform der Säuglinge mit dreistündigen Perioden — oder nur eine zeitliche Verschiebung des Maximums in spätere Stunden. Dieser letzte Typ entspricht dem abends frischen und morgens unlustigen Arbeiter; weiterhin gibt es noch eine mit zu großer Schlaftiefe einhergehende Schlafstörung, z. B. bei manchen Formen von Enuresis nocturna. Nach Überanstrengung findet sich sowohl zu große als zu geringe Schlaftiefe.

Ist es schon auffallend, wie kurz die Zeit erheblicher Schlaftiefe dauert, bedenkt man weiter, daß unterschwellige Weckreize die Schlaftiefe vergrößern, aber in der Regel, wenn keine Gewöhnung (Mühlenklappern) vorliegt, den Schlaf nicht verbessern, so ist es wenig wahrscheinlich, daß die Schlaftiefe den Erholungswert bestimmt. Es erscheint beachtenswert, daß im Säuglingsschlaf von einer Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit wohl nicht gesprochen werden kann, daß der erste Teil der Schlaftiefenkurve des Erwachsenen der Säuglingsperiode analog ist, und daß schließlich nach Weygandts (147) Untersuchungen die Wiederkehr der geistigen Leistungsfähigkeit erst nach mehrstündigem Schlafe erreicht wird. Dies alles legt den Gedanken nahe, daß die Schlaftiefe allein nicht von ausschlaggebender Bedeutung für die Wiederkehr der Leistungsfähigkeit ist; des weiteren spricht hierfür, daß der Neurasthenikertyp mit spätem Schlaftiefenmaximum morgens wenig leistungsfähig ist. Man könnte vielleicht annehmen, daß in der Periode der größten Schlaftiefe analoge Vorgänge sich abspielen wie im Säuglingsschlaf und dem durch große Tiefe ausgezeichneten Genesungsschlaf nach schweren akuten Erkrankungen, nämlich mit Energieverbrauch verbundener Aufbau, eine Anschauung, die in Berührung steht mit der Rosenbachschen Vorstellung, daß auch im Schlafe durch Umformung der aufgenommenen Energie Arbeit geleistet wird. Die zweite, viel länger dauernde Periode würde dann als Ruhe- und Erholungsperiode aufzufassen sein. Zu einer ähnlichen Auffassung von doppelter Funktion des Schlafes gelangt Goldscheider (46) bei der Analyse des kurzen Tagesschlafes und des Nachtschlafes. Ob man sich dieser Auffassung anschließt oder nicht, die praktische Folgerung bleibt unberührt, daß es sich bei künstlicher Schlaferzeugung nicht darum handelt, einen möglichst tiefen Schlaf zu setzen, sondern daß im allgemeinen nur eine zu Anfang des Schlafes liegende kurze Periode großer Schlaftiefe erwünscht ist.

Bei normalem Erwachen stellen Bewußtsein, Empfindung uud Bewegungsmöglichkeit sich etwa gleichzeitig ein; mit einer bestimmten optimalen Geschwindigkeit erreichen sie ihren Tageszustand. Demgegenüber ist beim pathologischen Erwachen entweder die Geschwindigkeit zu groß — abruptes Erwachen, aus dem Schlafe schrecken — oder zu gering. Außerdem können die Einzelqualitäten mit verschiedener Geschwindigkeit erwachen: protrahiertes,

psychomotorisches Erwachen, bei dem Bewußtsein und Reizempfänglichkeit vorhanden sind, die Bewegungsmöglichkeit aber fehlt, oder die Schlaftrunkenheit, die in Handlungsfähigkeit ohne klares Bewußtsein besteht (Gudden). Der Neurastheniker pflegt schlaftrunken zu erwachen; die klare zielbewußte Einstellung auf die Umgebung fehlt; der zwischen ihm und der Welt liegende Schleier lüftet sich erst langsam im Laufe des Vormittags, während beim Normalen dies in der zweiten Schlafperiode geschieht. Doch kann sich diese Schlaftrunkenheit auch beim Normalen zeigen, wenn er längere Zeit sich mit zu kurzer Schlafdauer begnügt hat; während dieser Zeit war er auch nach kurzem Schlafe fähig, frisch an die Arbeit zu gehen; sucht er aber den versäumten Schlaf nachzuholen, so erwacht er an den ersten Tagen unfrisch, bis plötzlich eines Tages normales Erwachen erfolgt. Diese Tatsache ist für die Schlafmittelverabreichung insofern wichtig, als die häufig beobachtete Schlaftrunkenheit nach Schlafmittelgebrauch nicht in allen Fällen den Schlafmitteln zur Last gelegt werden kann, auch nicht immer als unerwünschte Nebenwirkung angesehen werden darf, sondern als freilich ungeklärte, aber doch offenbar notwendige Bedingung zur Wiedererlangung körperlicher und geistiger Frische. Vielleicht beruht diese Schlaftrunkenheit auf einer experimentell nicht nachgewiesenen, aber klinisch für den Erholungsschlaf nach schweren akuten Krankheiten sicher stehenden besonders großen Schlaftiefe. Frühzeitigem und abruptem Erwachen kann durch Schlafmittel abgeholfen werden; es sei aber erwähnt, daß als körperliche Ursachen frühen Erwachens Trockenheit des Mundes (Schlafen mit offenem Munde) und Blähungen eine Rolle spielen; beides erfordert kausale Therapie, die auch bei der hartnäckigen Form dieser Schlafstörung im Greisenalter Erfolg haben kann, während die Schlafmittel hier meist versagen, Alkohol sogar verschlimmernd wirkt (Naunyn). Bei protrahiertem und dissoziiertem Erwachen besteht immer die Gefahr einer Verschlimmerung durch Schlafmittel. Gerade nach dem Schlafmittelschlaf fehlt häufig dem Erwachenden das wohltuende Gefühl, nach gliederlösendem Schlaf wieder Herr seiner Muskeln zu sein.

Für die Pathologie und Therapie der Schlafstörungen ergibt sich, daß mit Ausnahme der Einschlafstörungen die meisten Formen der medikamentösen Beeinflussung große Schwierigkeiten bereiten, da zwischen einem Zuviel und Zuwenig nur ein schmaler Grat zu richtiger Schlaftiefe und Dauer und zu frischem Erwachen führt. Das richtige Maß ist oft nicht auf den ersten Schlag zu treffen. Da es sich aber in den meisten Fällen, die zur Schlafmittelanwendung geeignet sind, darum handelt, auf jeden Fall Schlaf zu erzeugen, ist gerade der Arzt, der strenge Indikation bei der Anwendung stellt, berechtigt, eine zweifellos wirksame, d. h. lieber eine zu große Dosis zu verordnen. Der häufig gegebene Rat, durch langsames Einschleichen die wirksame Dosis erst festzustellen, entspringt der leider begründeten Befürchtung, daß im allgemeinen viel zu viel Schlafmittel verordnet werden, und verfolgt den Zweck, die hierdurch bedingten Schädigungen auf ein Minimum herabzusetzen. Die meisten Schlafmittel in abends wirksamen Dosen führen tags nicht zum Schlafe; mit einiger Willensanspannung vermag man sich wach zu halten. Der Unterschied ist am stärksten bei jenen Mitteln, die eine dem Einschlafen analoge Stimmung erzeugen und bei Tage nach alter Nomenklatur nur sedativ, nicht hypnotisch wirken. Daß diese Mittel in manchen Fällen mehrmals täglich verabreicht

werden, ist ein Hinweis darauf, daß nicht nur Schlafwirkung bezweckt wird, daß vielmehr analog der Alkoholwirkung bei Erschöpften (Widmer [148]) die Hebung der Leistungsfähigkeit direkt zustande kommt. In dieser Beziehung besteht eine Ähnlichkeit mit der kausalen Therapie bei sekundärer Schlaflosigkeit.

Körperliche Begleiterscheinungen des Schlafes.

Nach Wundt (152) sind die körperlichen Begleiterscheinungen des Schlafes so wenig konstant, daß er von ihrer Analyse absieht. Hier muß auf sie eingegangen werden, um für den Vergleich des natürlichen und des Schlafmittelschlafes einen Boden zu finden.

Da die hier zu besprechenden Erscheinungen auf physiologischem Gebiete liegen, so läge es am nächsten, die an den Nerven- und Muskelpräparaten durch vielfältige Untersuchungen erhobenen Befunde über Ermüdung und Erholung als Grundlage für scharfe Definition der gleichen Erscheinungen am Gesamtorganismus zu nehmen. Doch ist die Definition der Ermüdung als Abnahme der Erregbarkeit nicht mehr im alten Sinne haltbar, seit wir durch Wedenski Zustände kennen, bei denen der durch frequente Reize ermüdete und auf sie nicht mehr ansprechende Muskel auf Reize mit geringerer Frequenz sich noch kontrahiert, und Hofmann (62) ähnliche Verhältnisse in bezug auf die Intensität des Reizes feststellte (Neurokamnie). Ebenso sind die Vorstellungen über Erholung des Muskels nach den Arbeiten von Hill, Weizsäcker, Meyerhof grundverschieden von denen, die wir uns von der Erholung des Gesamtorganismus machen: beim Muskel Steigerung der Oxydationen und erhebliche Wärmebildung, beim Gesamtschlaf Abnahme des Stoffwechsels. Es besteht also nicht die Möglichkeit, in das Verständnis des Schlafproblems durch Analogieschlüsse zu gutfundierten Tatsachen einzudringen, sondern man muß sich auf eine Beschreibung der Einzelerscheinungen beschränken.

Die empfindlichste Reaktion auf Ermüdung ist die von Weber (143—146) gefundene Blutverschiebung. Das Volumen der Glieder, das bei körperlicher Arbeit zunimmt, zeigt — ehe Müdigkeit eintritt — bei der Ermüdung eine Abnahme; entsprechend verhält sich das Gehirn bei geistiger Arbeit. Diese Veränderungen des Lumens großer Gefäßgebiete scheinen ohne Einfluß auf den Blutdruck zu sein; es entspricht bei körperlicher Arbeit der anfänglichen Dilatation keine Blutdrucksenkung; vielmehr zeigt sich häufig im Beginne der Arbeit eine Blutdrucksteigerung. Andererseits tritt die Konstriktion auch bei Individuen auf, die mit unverändertem Blutdruck arbeiten. Der Blutdruck wird bei ungewohnter Arbeit, daher auch bei den meisten Versuchsanordnungen experimenteller Arbeiten erhöht gefunden (Hasebroek [53]), bei gewohnter Arbeit bleibt er unverändert; die Weberschen Verschiebungsreaktionen treten in beiden Fällen auf. Die beobachtete Blutdrucksteigerung wird meist auf psychische Faktoren zurückgeführt (Moritz [105]); Klemperer (80) sah gewaltige Blutdrucksteigerungen bis zu 200 mm Quecksilber, wenn er in Hypnose die Vorstellung schwerer Arbeit erzeugte. Die bessere Versorgung der arbeitenden Muskeln bewirkt das Herz zunächst durch Steigerung des Minutenvolumens, dann des Schlagvolumens (v. Bergmann und Plesch [9]); dementsprechend steigt zunächst die Pulsfrequenz, kehrt bei gewohnter Arbeitsleistung aber bald

zur Norm zurück. Unter Arbeitsbedingungen, die den normalen nahekamen, fand Gellhorn (41) bei geistiger und körperlicher Arbeit eine Pulsverlangsamung im Stadium der Ermüdung, gleichzeitig auch eine geringe Senkung der Körpertemperatur.

Bei hochgradiger Ermüdung (anstrengenden Märschen) geht die Pulsverlangsamung in eine Beschleunigung über; der Puls kann klein und dikrot werden; die Systolendauer ist verlängert; die Atemfrequenz steigt, die Vitalkapazität nimmt ab, der Sauerstoffverbrauch ist höher als für die gleiche Leistung im unermüdeten Zustande infolge Mitinnervation anderer Muskeln; der Muskeltonus nimmt ab (Zuntz [154]). Der Blutdruck sinkt, die Herzgröße nimmt ab (Moritz und Dietlen [23]).

Bei geistiger Arbeit findet im Beginn eine Pulsverlangsamung, später eine Beschleunigung statt (Gellhorn und Lewin [39, 40]).

Die normale Müdigkeit bietet große Ähnlichkeit mit einem von Hertz beschriebenen Krankheitsbild, der Bradycardia hypotonica: Abnahme des Muskeltonus, des Blutdrucks, der Pulsfrequenz und der Temperatur.

Von Begleiterscheinungen des Einschlafens ist als wichtigste die Zunahme des Hirnvolumens zu erwähnen (Brodmann [15]), das im Verlaufe des Schlafes auf das Wachvolumen wieder absinken kann. Nach Trömner (139) soll der Puls bei Beginn des Schlafes relativ schnell sein. Klewitz (81) konnte in größeren Versuchsreihen diese Gesetzmäßigkeit nicht finden.

Bis zu diesem Punkte treten Veränderungen der Leistungsfähigkeit einerseits und Veränderungen des Kreislaufes andererseits so stark in den Vordergrund, daß der Gedanke naheliegt, in diesen die somatische Ursache der Arbeits- und Ermüdungserscheinungen zu sehen, wie dies durch Jacobj in bestechenden Ausführungen geschehen ist. Saure Stoffwechselprodukte führen nach seiner Anschauung zuerst zu einer lokalen, dann allgemeinen und zentral bedingten Gefäßerweiterung; durch diese wird die Zirkulation verlangsamt und die Leistungsfähigkeit herabgesetzt; denn die schnelle Strömung, wie sie in enger Gefäßbahn vor sich geht, ermöglicht gute Sauerstoffversorgung und saugt nach Art einer Wasserstrahlpumpe die sauren Stoffwechselprodukte ab, gibt also gute Leistungsbedingungen, während bei weiter Gefäßbahn die Arbeitsmöglichkeit aus gleichen Gründen leidet; dagegen begünstigt die langsame Zirkulation das Übertreten schwer diffusibler Aufbaustoffe aus dem Blut ins Gewebe, also assimilatorische Prozesse; die zur Bekämpfung der Müdigkeit und Hebung der Leistungsfähigkeit üblichen Mittel, Koffein und Kokain sind dementsprechend vasokonstringierende Mittel (73). Neuere Untersuchungen haben diese Vorstellungen etwas erschüttert. Weber fand mit der plethysmographischen Methode und Krogh (88) bei mikroskopischer Gefäßbetrachtung eine ganz erstaunliche Gefäßerweiterung bei der Arbeitsleistung, dagegen ist eine Abnahme des Blutgehalts gerade für die Ermüdung nach Weber charakteristisch. Der Einfluß saurer Stoffwechselprodukte auf das Gefäßlumen ist durch neuere Arbeiten, Heymann (60), Atzler und Lehmann (3), komplizierter und nicht so eindeutig, wie es früher schien. Lokale Veränderungen in den Muskelgefäßen gehen nach Weber nicht den zentralbedingten Gefäßveränderungen voran; vielmehr kommt Weber (145) zu dem Schlusse, daß die den motorischen Rindenzentren beigeordneten vasomotorischen Zentren der betreffenden Muskelgruppen zuerst ermüden, und erklärt so, da die Blutverschiebung nicht nur

in den arbeitenden Muskeln, sondern gleichzeitig in allen stattfindet, die leistungsfördernde Wirkung, die bei Ermüdung gewisser Muskelgruppen durch Bewegung anderer Muskelgruppen erzielt wird. Daß die Ermüdung des Großhirns eine große Rolle spielt, geht ebenfalls aus den Versuchen von Mosso und Maggiora (zit. 93) hervor. Sie ließen willkürliche Muskelkontraktionen in für die Leistung günstigen Pausen vornehmen; schalteten sie zwischen diese willkürlichen Kontraktionen elektrische Zuckungen ein, so wurde die günstige Wirkung der Pause nicht aufgehoben. Die gleichen Autoren haben experimentell nachgewiesen, daß die körperliche Leistung erheblich herabgesetzt wird durch vorangegangene geistige Arbeit; die geistige Arbeit geht aber nach Weber mit wesentlich anderer Blutverschiebung einher als die körperliche. Daß die Bekämpfung der Ermüdung nicht über das Gefäßgebiet zu gehen braucht, lehrt der alte Versuch Ruges, der eine Leistungsverbesserung durch Massage auch am isolierten Muskel fand, und neue Untersuchungen Meyerhofs (103), der am zerschnittenen Muskel feststellte, daß Koffein die für die Leistung wesentlichen Prozesse der Milchsäurebildung und Atmung steigert. Gellhorn (41) stellte fest, daß Koffein nur das Müdigkeitsgefühl aufhebt, ohne daß eine Rückbildung der Pulszahl zur Norm eintritt. In ausführlichen klinischen Beobachtungen und unter sorgfältigen Kaffeeanalysen zeigte Maier (99), daß der koffeinfreie Kaffee, obwohl ihm die Kreislaufwirkung fehlt, die Leistungsfähigkeit hebt, Ergebnisse, die sich mit den Versuchen Geisers (38) decken. Auch die auf großer Erfahrung an erschöpften Soldaten und Hochtouristen beruhenden Angaben Widmers (148—149), daß durch nicht zu kleine Dosen Alkohol für viele Stunden wieder die Leistungsfähigkeit gehoben wird, lassen sich kaum durch eine Wirkung auf den Kreislauf erklären; Kampfer, Koffein, Kola versagten in diesen Zuständen. Die Deutung Widmers, daß eine für die Leistung günstige Stimmung durch Alkohol geschaffen wird, ist zwar keine Erklärung im naturwissenschaftlichen Sinn, wirkt aber in seiner psychoanalytischen Darstellung überzeugend. Es spielen sich also sowohl im Gehirn als im Muskel bei der Ermüdung und Restitution Vorgänge ab, die vom Gefäßzustand unabhängig zu sein scheinen. Für den Muskel nimmt auch Jacobj (73) eine Veränderung seines kolloidalen Zustandes durch die sauren Stoffwechselprodukte an, und auch er bestreitet nicht das Vorhandensein zerebraler Vorgänge bei der Ermüdung (71). Die alte Vorstellung, wie sie von O. Rosenbach (120) und Ferguson (30) vertreten wird, daß die Gewebe nach ihrem Bedürfnis die Blutversorgung regulieren, in den Zirkulationsveränderungen also nur sekundäre Erscheinungen zu sehen sind, steht auf einem ganz anderen Boden und entzieht sich experimenteller Nachprüfung. Während ehrliche Experimentalforscher eine einheitliche Erklärung noch nicht zu geben vermögen, sondern Kreislauf-, Großhirn- und Muskelveränderungen ein in gegenseitiger Abhängigkeit ungeklärtes Vorstellungsbild abgeben, haben diese Anschauungen erfahrener Ärzte trotz des mystisch-teleologischen Einschlags den Vorzug der Geschlossenheit und Einheitlichkeit.

Von den Veränderungen im Schlafe sind die sinnfälligsten: die verminderte Reaktionsfähigkeit auf äußere Reize, die gleichmäßigere und meist lautere Atmung und die Abnahme des Muskeltonus. Die Reaktionsfähigkeit eines Schlafenden ist jedoch nicht völlig aufgehoben; die Reaktionszeit entspricht auf Kitzel und Kältereize etwa der eines zerstreuten Individuums; die auf Reize

erfolgenden Abwehrbewegungen sind stets vorhanden, ihr Fehlen kann als Zeichen eines simulierten Schlafes angesehen werden (Trömner [139]). Sie erfolgen mit dem bequemer liegenden Glied; es handelt sich demnach nicht um einfache Reflexe, wie sie auch im Schlafe des großhirnlosen Hundes beobachtet sind. Wenn auch im einzelnen die Schlaferscheinungen am großhirnlosen Hund nicht völlig übereinstimmen (Goltz, Rothmann), geht jedenfalls doch so viel aus diesen Versuchen hervor, daß der Schlaf nicht eine einfache Ausschaltung des Großhirns ist. Die Herabsetzung des Muskeltonus im gliederlösenden Schlaf betrifft nicht alle Muskeln gleichmäßig. Einige Muskeln wie die Sphinkteren zeigen einen erhöhten Tonus, ebenso der M. orbicularis palpebrarum, bei manchen Individuen auch der Masseter, bei den Japanerinnen auch die langen Rückenmuskeln. Dies sind die sarkoplasmareichen Muskeln. Daß die Atmung im Schlafe auch beim Manne kostal wird, hängt vielleicht mit Tonusveränderungen im Zwerchfell, das zu der gleichen Muskelgruppe gehört, zusammen. In einem freilich ungeklärten Zusammenhange hiermit steht die erhöhte Tätigkeit der glatten Muskulatur. Daß Krisen, Asthmaanfälle und Koliken hauptsächlich in die Nacht fallen, ist eine bekannte Tatsache. Klinisch kennen wir die Kombination von Muskelhypotonie und Krisen bei der Tabes; Tandler (zit. 6a) stellte in seinen konstitutionellen Untersuchungen fest, daß zwischen dem Tonus der quergestreiften und der Erregbarkeit der glatten Muskulatur — freilich mit Ausnahmen — ein Gegensatz besteht. Die Reflexe können im Schlaf vermindert sein, sind aber nicht aufgehoben. Die Veränderung der Atmung beruht zum Teil darauf, daß keine wechselnden Anforderungen gestellt werden, zum Teil auf einer verminderten Erregbarkeit des Atemzentrums (Winternitz [151 b]).

Außer diesen Erscheinungen, an denen von Laien der Schlaf erkannt wird, gibt es noch weitere, die erst bei genauerer wissenschaftlicher Untersuchung zutage treten. Einige, wie die Einschränkung des Stoffwechsels auf etwa $^2/_3$ des Tageswertes, die Temperatursenkung, die Verlangsamung des Pulses und die geringeren Frequenzschwankungen sind jedoch nicht Eigentümlichkeiten des Schlafes, sondern finden sich bei absoluter Ruhe in gleicher Weise (Johannsen, Klewitz [81]), ebenso nach Hill (zit. 14a) die Blutdrucksenkung.

Veränderungen am Zirkulationssystem sind dem bloßen Auge nur bei Kindern erkennbar, bei denen sich eine Rötung der Haut zeigt. Nach Weber (146) erweitert sich das Splanchnikusgebiet schon beim Hinlegen, die übrigen Gefäßgebiete erst im Schlaf, in dem somit eine Erweiterung der gesamten Strombahn stattfindet, also eine Bestätigung der Jacobjschen Vorstellung. Hiermit ist eine Blutdrucksenkung verbunden; normalerweise ist der Blutdruck abends geringer als morgens; das Einschlafen kann jedoch auch bei hohem Blutdruck eintreten; im Schlafe findet dann eine Senkung statt (Bruce [16]). Am Herzen ist entsprechend der Frequenzabnahme die Zeit der Einzelrevolution verlängert; die Verlängerung betrifft besonders die Systole (Klewitz [83]).

Die Sekretion aller Drüsen mit Ausnahme der Schweißdrüsen, die im Schlafe häufig stärker sezernieren, nimmt ab; zum Teil hängt dies wohl mit den Kreislaufveränderungen zusammen (Nykturie bei Herzkranken); doch sind auch Veränderungen im autonomen Nervensystem während des Schlafes anzunehmen.

Die erwähnten Erscheinungen sind jedoch nicht notwendig im Schlafe vorhanden. So kann sich eine Umänderung der Temperaturkurve beim Übergang

vom Nachtschlaf zum Tagschlaf erst allmählich ausbilden (Toulouse und Piéron); bei Herzkranken wird nicht nur Nykturie, sondern auch frequenter Puls im Schlafe beobachtet; erhöhte Pulsfrequenz im Schlafe tritt auch auf, wenn in den Abendstunden subjektiv nicht ermüdende Arbeit geleistet wurde (Klewitz [82]). Es ist nicht nachgewiesen, daß durch diese Anomalien der Schlaf beeinträchtigt wird; aber die instinktive Abneigung der meisten Menschen, unmittelbar nach der Arbeit das Bett aufzusuchen, läßt an diese Möglichkeit denken.

Nach unseren heutigen Kenntnissen ist als bedeutungsvollste körperliche Erscheinung des Schlafes in Übereinstimmung mit der Jacobjschen Vorstellung eine Zirkulationsverlangsamung anzusehen. Über die Blutgeschwindigkeit im Schlafe liegen keine Untersuchungen vor; daß sie im arbeitenden Muskel höher ist als im ruhenden, wies schon Chauveau nach; daß plethysmographische Untersuchungen uns über sie keinen Aufschluß geben können, ist ohne weiteres klar. Daß die Geschwindigkeit auch bei abnehmendem Blutdruck zunehmen kann, wurde für die Gehirnzirkulation unter Chloroformwirkung am Hunde von Gärtner und Wagner (36) gezeigt. Dagegen, daß Veränderungen im Blutgehalt des Gehirns den Schlaf hervorriefen, wie früher angenommen, hat Hill (zit. 14a) eine Reihe von Gründen erbracht; neuerdings hat Trömner darauf hingewiesen, daß Einschlafen und Weckreiz mit der gleichen Volumänderung einhergehen. Auf eine Verlangsamung im Schlafe deutet der ophthalmoskopische Befund Jacksons (zit. 14a), der eine Umlagerung in die Venen feststellte. Es ist das Verdienst Jacobjs, die Veränderungen am Gesamtkreislauf als wesentlich erkannt zu haben. Erscheinungen, die Jacobj (70—72) bei der Veronalvergiftung beobachtete, wurden von ihm auf einen Transsudationsstrom ins Gewebe zurückgeführt, den er auch für den Schlaf annimmt. Auf eine Wasserverschiebung deutet die Webersche Feststellung hin, daß die gesamte Gefäßbahn sich erweitert im Einschlafen. Der schlaffe Muskeltonus und das welke Aussehen eines Ermüdeten sprechen im gleichen Sinne. Auf den Transsudationsstrom wäre dann das frische Aussehen beim Erwachen zurückzuführen.

Als Ursache des Wechsels von Schlaf- und Wachzustand wurde früher der Einfluß kosmischer Erscheinungen — Tag und Nacht — angesehen. Die Zunahme der Nachtarbeit hat uns jedoch gezeigt, daß Wachen und Schlafen davon weitgehend unabhängig sind; nicht nur die tägliche Temperaturkurve kann sich verschieben, sondern auch die Nachtschweiße der Phthisiker können entgegen der Auffassung Bauers (6a), der sie auf die Nacht zurückführt, im Tagschlaf auftreten. Der Schlaf der Naturvölker richtet sich durchaus nicht nach Tag und Nacht. Viel enger ist der Zusammenhang zwischen Arbeit und Schlaf; wenn auch dieser nicht als zwangsmäßig angesehen werden kann (Säuglings- und Gewohnheitsschlaf), so bereiten sich doch eine Reihe der im Schlaf beobachteten Erscheinungen während der Arbeit und Ermüdung vor. Da wir uns über die Ursachen nicht im klaren sind, so hat man durch Hinweis auf bekannte ähnliche Erscheinungen unsere Kenntnis und Auffassung zu klären versucht. Als neuester Versuch ist die von Bauer (6a) hervorgehobene Verwandtschaft zwischen Schlaf und einem gesteigerten Vagustonus zu erwähnen. Die Ähnlichkeit ist in die Augen springend; sie ist zwar geringer geworden, seit die Arbeiten von Frank (33) und seinen Mitarbeitern

die de Boersche Auffassung vom sympathisch bedingten Muskeltonus erschüttert und für den Menschen die Abhängigkeit vom Vagus wahrscheinlich gemacht haben (Schäffer [123], siehe dagegen v. Kries [87]); doch abgesehen davon, daß eine scharfe Trennung vom Vagus- und Sympathikustonus klinisch kaum mehr haltbar ist (Pophal [113]), und daß die experimentellen Untersuchungen von Kolm und Pick (85) die gegenseitige Abhängigkeit beider Systeme dargetan haben, so ist schon grundsätzlich solchen Analogieschlüssen gegenüber die größte Skepsis am Platz. Hufeland betrachtete in ähnlicher Weise den Schlaf als die Lösung eines täglich auftretenden Fiebers, eine Ansicht, für die sich sogar pharmakologische Stützpunkte finden lassen; denn das früher als Antipyretikum gebrauchte Veratrin ruft am Muskel gleiche Erscheinungen hervor, wie sie die Ermüdung bietet, setzt die Pulsfrequenz herab, verlängert die Systole und senkt die Temperatur. Solche pharmakologischen Grundlagen kann die Auffassung des Schlafes als eines vagotonischen Komplexes nicht einmal aufweisen. Gellhorn (41) beobachtete zwar in einem Versuch nach Einnahme von Atropin das Ausbleiben der sonst nach Ermüdung eintretenden Pulsverlangsamung; aber Klewitz fand im Schlafe trotz Atropin die auch sonst beobachtete Pulsverlangsamung.

Da die Abgrenzung des Schlafes gegen andere verwandte Zustände äußerst schwierig ist, ist je nach der Anschauungsweise verschiedener Forscher eine Identität mit solchen verwandten Erscheinungsbildern behauptet und durch therapeutische Erfolge gestützt worden; die wichtigsten sind der hypnotische und der narkotische Zustand. Trömner (139) und Schultz (127) behaupten, daß die Unterschiede zwischen Schlaf und Hypnose nur sekundärer Natur sind. Sie legen das Hauptgewicht auf die Ähnlichkeit der psychischen Erscheinungen und betrachten die körperlichen Veränderungen als abhängig von der Psyche. Es kann nach den von ärztlichen Hypnotikern gemachten Erfahrungen gar kein Zweifel bestehen, daß die Psyche das somatische Geschehen in erstaunlicher Weise beeinflußt (suggerierte Brandblase, Schultz, Zahnextraktion ohne Blutung, Kohnstamm, Ausbleiben der Rizinuswirkung, Krafft-Ebing [zit. 127]). Aber dies erlaubt noch nicht den Einfluß anderer Faktoren zu bestreiten. Die körperlichen Zustände in der Hypnose können denen des Schlafes gleichen, aber sie sind viel wechselnder, und schon allein das Verhalten der Pupille, deren Kontraktionszustand nicht von der Tiefe der Hypnose, sondern vom begleitenden Affekt abhängig ist (Schultz [127]), weist darauf hin, daß erhebliche Unterschiede bestehen. Die Auffassung Kohnstamms (84) dürfte die treffende Abgrenzung beider Zustände geben. Nach ihm ist die Hypnose nicht als Abart des Schlafes anzusehen, aber beim Einschlafen spielen hypnotische Erscheinungen eine große Rolle.

Die Forscher, die den Schlaf als leichten Grad der Narkose ansehen, stützen sich darauf, daß diejenigen Substanzen, die in großen Dosen Narkose hervorrufen, in kleinen Dosen Schlaf erzeugen. Das Argument, daß eine rationelle Schlaftherapie erst mit der Einführung der Narkotika als Schlafmittel begonnen hat, wodurch die früheren Hypnagoga aus Giftlattich und Hopfen vollständig in Vergessenheit geraten sind, spricht zunächst für diese Anschauung; doch haben auch die Anhänger psychischer Theorien Erfolge für sich. Die Narkotika sind nach Wintersteins Definition solche Substanzen, die allgemein eine Reaktionsverminderung lebender Substanzen bewirken; sie wirken auf alles

lebende Protoplasma, können also Erscheinungen hervorrufen, die sich mit dem auch für den normalen Schlaf angenommenen Zellschlaf (Straub [133]) decken. Ihre Brauchbarkeit beruht auf der Reihenfolge ihrer Angriffspunkte am Zentralnervensystem: zuerst Großhirnrinde, dann Rückenmark, zuletzt verlängertes Mark mit seinen lebenswichtigen Zentren. Doch ist diese Ähnlichkeit, gerade vom Standpunkt der Experimentalforscher, durchaus nicht als Beweis anzusehen, sondern hat mehr oder weniger nur die Gültigkeit eines Analogieschlusses, solange die im natürlichen Geschehen wirkende „narkotische Substanz" nicht gefunden ist. Der Beweis, daß größere Mengen des Ermüdungsstoffes eine Vollnarkose bewirken, dürfte schwer zu erbringen sein. Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, daß die durch verschiedene Narkotika bedingten Zustände durchaus nicht gleich sind. Urethan und Äther reizen das Atemzentrum, das durch Chloroform und Veronal gelähmt wird (Straub [132]). Die Kreislaufverhältnisse bieten nicht nur quantitativ erhebliche Unterschiede; Chloralose steigert den Blutdruck, der von allen übrigen gesenkt wird (Richet [318]). Auch die Beeinflussung des Muskeltonus ist qualitativ verschieden. Dormiol bewirkt beim Kaninchen eine Erschlaffung, die durch Strychnin nicht aufgehoben wird; beim verwandten Amylenhydrat bewirkt Strychnininjektion einen Flexionstonus (Bikeles und Zbyszewski [11]). Am Menschen weichen Wirkung und Nebenwirkungen der verschiedenen Schlafmittel voneinander ab. Die Suche nach einem „physiologischen Schlafmittel" beweist auch, daß die Aussage, Schlaf gleich leichter Narkose, trotz ihrer großen praktischen Bedeutung unsere theoretischen Kenntnisse nicht zu fördern imstande ist.

Auch ein auf andere Weise zustande kommender narkotischer Zustand ist lange Zeit zum Schlaf in Beziehung gesetzt worden: die Hirnanämie. Nach kurzer Kompression beider Karotiden können chirurgische Eingriffe vorgenommen werden (üblich in Java [131]), geringere Grade führen zu Schläfrigkeit und Schlafsucht, nur in Ausnahmefällen zu Erregung, während durch Karotidenabklemmung sogar Krämpfe bei alten Leuten erzeugt werden können (Naunyn [107]). In allen diesen Punkten besteht Analogie zur Schlafmittelwirkung. Aber die Anschauung vom Schlaf als einer Hirnanämie ist durch Mossos (zit. 141) Untersuchungen für den Menschen widerlegt worden, und Oppenheim weist darauf hin, daß Hirnhyperämie die gleichen Erscheinungen machen kann. Auch diese ist als Ursache der Narkose angesprochen worden (Klebs [76, 77]). Diese erledigten Hypothesen sind erwähnenswert, weil sie zeigen, daß sehr verschiedene Ursachen zu einem für unsere klinische Untersuchung ähnlichen Zustande führen können, und daß sehr wohl der Schlafmittelschlaf nur solch ein ähnlicher Zustand sein kann. So leicht widerlegbar wie die Hirnanämievorstellung ist diese Auffassung nicht. Ihr wichtigster Punkt, daß alle Zellen narkotisiert werden entsprechend dem — freilich auch nur angenommenen — allgemeinen Zellschlaf im natürlichen Schlaf, ist nicht bewiesen; wir wissen nicht, ob die übliche Schlafmitteldosis dazu ausreicht.

Es liegen nur wenig Untersuchungen vor, in denen der künstliche Schlaf mit dem natürlichen verglichen wird. Winternitz (151c) fand gleichen Sauerstoffverbrauch; in beiden ist das Atemzentrum weniger erregbar. Pulsfrequenz und zeitliche Dauer der Herzphasen sind im künstlichen Schlaf nicht wesentlich

verändert, nur sind die Frequenzschwankungen noch etwas geringer als im natürlichen (Klewitz [81, 82]). Temperatursenkungen um mehr als 1°, wie sie Muthmann (419) nach Isopral beobachtet hat, gehen über die im gewöhnlichen Schlafe stattfindenden Senkungen hinaus. Wenn sich bei Trömner die Angabe findet, daß sich bei Brodmanns plethysmographischen Untersuchungen am Gehirn Unterschiede gefunden haben, so ist zu bemerken, daß Brodmann (15) durch Morphium den Schlaf herbeigeführt hat. Nach den im Original nicht zugänglichen Untersuchungen von Capelli und Brugia (19) würde das Chloralhydrat eine vorübergehende Volumzunahme, das Paraldehyd aber eine dem natürlichen Schlaf entgegengesetzte Volumveränderung hervorrufen, nämlich eine geringe Verminderung. Am Hunde fanden Roy und Sherrington (zit. 33a) im Chloralschlaf eine Volumabnahme des Gehirns wie im natürlichen Hundeschlaf. In Urethannarkose waren die Froschmuskelgefäße stark kontrahiert (Krogh [88]).

Obwohl ein sicherer Unterschied zwischen natürlichem Schlaf und künstlichem nicht bewiesen ist, sind wohl die Mehrzahl der Kliniker, darunter Goldscheider (46), Kräpelin (86), Lewandowski und auch Pharmakologen wie Jacobj (72) der Ansicht, daß es sich um verschiedene Prozesse handelt. Es wird gemeinhin angenommen, daß der natürliche Schlaf mit Assimilation einhergeht. Obwohl dies nicht bewiesen ist, weisen eine Reihe klinischer Tatsachen darauf hin, in diesen Assimilationsvorgängen den wesentlichen Unterschied zwischen Schlaf und verwandten Zuständen eingeschränkten Bewußtseins zu sehen, Zuständen, deren Abgrenzung praktisch so leicht, wissenschaftlich aber noch ungeklärt ist (leichtere Grade des Komas, Vita minima der Kachektischen). Wie die Schlafmittel auf assimilatorische Prozesse wirken, ist unbekannt. Trotzdem behaupten die Gegner der Schlafmittelbehandlung, die meist Anhänger psychischer Schlaftheorien sind, daß die Narkotika die Assimilation lähmen, und sehen den einzigen Nutzen der Schlafmittel in gleichzeitiger Einschränkung dissimilatorischer Prozesse. Es ist möglich, daß im Schlafmittelschlaf die Assimilation eingeschränkt ist, aber bewiesen ist dies nicht. Zwar fand Meyerhof (103), daß die Atmung — also ein assimilatorischer Vorgang — des Muskels durch Alkohol verringert wird, aber er untersuchte nur bei einer einzigen Konzentration. Schlüsse aus der Vollnarkose, deren grundsätzliche Verschiedenheit vom Schlafe niemand bestreitet, auf den Schlafmittelschlaf zu ziehen, ist deswegen unstatthaft, weil die Abhängigkeit der Wirkung von der Höhe der Dosis nicht berücksichtigt ist. Diese Abhängigkeit ist am Gesamtorganismus noch viel größer als im Experiment mit einzelnen Organen, da die verschiedene Empfindlichkeit der Organe und ihre gegenseitige Wechselwirkung mannigfache Zustände hervorrufen kann, die nicht summarisch als Erregungs- oder Lähmungszustand gedeutet werden können. Hierher gehörige Beispiele sind die durch Alkohol gesteigerte Milchsäurebildung im Muskel bei Einschränkung der Atmung (Meyerhof [103]) und der auf Reizung der Schilddrüse beruhende vermehrte Eiweißzerfall bei Chloralhydratanwendung. Diese Beispiele zeigen außerdem, daß die zweite Behauptung „der Lähmung dissimilatorischer Vorgänge" in dieser Allgemeinheit ungültig ist. Weiter ist der Schluß von Experimenten an Tieren ohne Schlafstörung auf schlafgestörte Menschen nicht ohne weiteres zulässig, gewiß nicht für denjenigen, der den Schlaf als psychisches Problem betrachtet. Die Vertreter dieser Anschauung zeigen auch praktisch

eine Inkonsequenz in ihrer Schlafmittelgegnerschaft; denn gerade sie sollten die psychische Beruhigung besonders hoch einschätzen. Ihre Ansicht ist also unbewiesen, verstößt gegen biologische Gesetze und ist im Gedankenaufbau nicht einheitlich, während für diejenigen, die den Schlaf als leichte Narkose ansehen, nur der erste dieser Einwände gilt; denn sie benutzen den Schluß von größeren auf kleinere Dosen nur zur Deutung feststehender Tatsachen; bei der Annahme einer Assimilationsschädigung fehlt aber die entsprechende klinische Tatsache.

Die Assimilation nimmt einen hervorragenden Platz ein in der aus allgemeinen biologischen Überlegungen abgeleiteten Schlaftheorie O. Rosenbachs (120). Er behauptet, daß die Assimilation im Schlafe mit Energieverbrauch einhergehe. Am Muskel ist seither diese zur „Ladung des Akkumulators" notwendige Energie nachgewiesen worden. Am Gesamtorganismus ist Energieumsatz für Schlaf und Ruhe jedoch gleich (Johannssen und Tigerstedt). Bei der Schwierigkeit, die Muskeln willkürlich zur völligen Erschlaffung zu bringen, ist es jedoch denkbar, daß im Ruhewerte noch eine gewisse Energiemenge zur Aufrechterhaltung des Muskeltonus enthalten ist, und daß ein entsprechender Anteil des Schlafwertes zur Gewinnung potentieller Energie verwandt wird. Durch gleichzeitige Bestimmung des Energieumsatzes und der Stoffwechselprodukte, die bei der Tonusarbeit auftreten, ließe sich vielleicht diese Frage entscheiden. Aus den schwierigen Gedankengängen Rosenbachs sei noch ein zweiter Punkt hervorgehoben, dem praktische Bedeutung zukommt. Er zieht das Morphium den narkotischen Schlafmitteln vor, weil er ihm eine stimulierende Wirkung auf die aufbauenden Vorgänge zuschreibt. Diese Morphiumwirkung ist nicht nachgewiesen, deckt sich aber mit den Anschauungen englischer Ärzte, die, der bei uns verbreiteten Neuerungssucht nicht verfallen, mehr Gelegenheit haben, eingehende Erfahrungen über die Mittel ihres kleineren Arzneischatzes zu sammeln. Zur Bekämpfung der Schlafstörungen sind sogar reine Stimulantien benutzt worden: Strychnin (Jastrowitz [75]), Kampfer (Eickholt [27]) und Koffein. Ihre Anwendung scheint in England häufiger als bei uns (Mac Alister [98]); neuerdings wurden auch von Maier (99) solche Fälle von Schlafstörung, die auf Koffein ansprachen, beschrieben. Eine Erklärung, die sich auf die Kreislaufwirkung des Koffeins gründet, ist nicht ohne weiteres möglich, da diese am Menschen erhebliche Unterschiede aufweist. Die meisten Autoren fanden eine Pulsbeschleunigung, v. Noorden (110) bei Vagotonikern eine Pulsverlangsamung, Lehmann (94) eine solche in allen Fällen, Maier (99) keine Veränderung der Pulszahl. Für diejenigen Kranken, deren Schlaflosigkeit durch Koffein behoben wurde, ist kein abweichendes Verhalten angegeben. Andere Beobachtungen, wie die, daß Kaffee nur in der Arbeitsperiode, nicht im Urlaub den Schlaf stört (v. Noorden - Salomon [110]), zeigen, wie verwickelt die Verhältnisse sind. Über die Art der Schlafstörungen, die durch diese Mittel beseitigt werden, findet sich nur bei Eickholt (27) eine Angabe; es handelt sich bei ihm um schwächliche, anämische Personen. Diese Kranken wären also gewissermaßen „zu schwach", um schlafen zu können, und die Wirkungsweise entspräche der stimulierenden Wirkung, die Rosenbach für das Morphium annimmt[1]). Derjenige, der solche Vorstellungen als zu phan-

[1]) Dagegen entspricht die Wirkung des Kampfers bei zu großer Schlaftiefe — Formen von Enuresis nocturna Pototzky (113a) — tierexperimentellen Befunden von Gottlieb und Leo (95a): Erweckung aus dem Schlafmittelschlaf.

tastisch ablehnt, muß sich mit der Tatsache abfinden, daß Mittel Schlaf herbeiführen können, obwohl sie im gewöhnlichen Geschehen andere körperliche Erscheinungen hervorrufen als die dem Schlafe eigenen. Diese Tatsache erlaubt andererseits nicht, der Identität der uns bekannten Schlafsymptome mit der Schlafmittelwirkung volle Beweiskraft für die Identität der sich abspielenden Vorgänge zuzusprechen. Wir kennen nicht das Wesen des Schlafes, sondern nur einige Symptome, und der folgerichtige Schluß — gleichgültig, welcher Auffassung vom Schlafe man huldigt — für die Behandlung der Schlaflosigkeit ist der, daß beim heutigen Stand unserer Kenntnisse die Schlaflosigkeit auch nur ein Symptom ist und als solches nicht schematisch nur mit Schlafmitteln, sondern nach allgemeinen Gesichtspunkten bekämpft werden muß.

Als körperliche Begleiterscheinungen der essentiellen Schlaflosigkeit sind gelegentlich die Symptome der Erschöpfung angegeben, die jedoch als Folgen schlechten oder fehlenden Schlafes anzusehen sind, also sekundär sind. Sonstige Angaben sind nicht vorhanden, so daß hieraus sich keine Hinweise für die Art der medikamentösen Behandlung ableiten lassen.

Über Schlafmittel im allgemeinen.

Geht aus den bisherigen Betrachtungen hervor, daß sich der Schlafzustand von verwandten Zuständen nicht scharf abgrenzen läßt, daß es uns insonderheit zur Zeit nicht möglich ist, ein Kriterium zu finden, das uns die Unterscheidung von Schlaf und leichter Narkose ermöglichte, so ist es doch andererseits klar, daß wir nicht von jedem einzelnen Narkotikum eine gleiche Narkose erwarten können, und daß sich als wichtigste Frage diejenige aufwirft, welches Narkotikum als das reinste Schlafmittel anzusehen sei. Die Anhaltspunkte, die sich zur Beantwortung dieser Frage bieten, gilt es zunächst nach ihrem Werte zu diskutieren.

Nach der chemischen Konstitution kann man die Schlafmittel in verschiedene Gruppen teilen: die chlorhaltigen (Chloralhydrat und seine Derivate, Isopral), die chlorfreien (Paraldehyd, Amylenhydrat), die Urethane und Harnstoffderivate (Urethan, Hedonal; Veronal, Proponal, Dial, Luminal, Nirvanol, Somnifen), die bromierten Ureide und Säureamide (Adalin, Bromural, Neuronal), die schwefelhaltigen (Sulfonal, Trional, Tetronal). Die verschiedenen Gruppen sind im wesentlichen durch bestimmte Nebenwirkungen charakterisiert; dies gibt bei einem neuen Mittel einen Anhalt, welche Art von Nebenwirkungen man zu erwarten hat: Herz- und Gefäßwirkungen sind bei der Chloralgruppe besonders ausgeprägt, schlechter Geschmack bei Paraldehyd und Amylenhydrat, Schlaftrunkenheit bei den Harnstoffderivaten vom Barbitursäurecharakter, Exantheme besonders bei deren asymmetrischen Repräsentanten, Phorphyrinurie bei chronischem Gebrauch der schwefelhaltigen Schlafmittel; bei den Karbaminsäureestern ist mit einer verhältnismäßig geringen Wirkung zu rechnen, ebenso bei der Gruppe des Adalins. Die Voraussage von Nebenwirkungen aus der Konstitution über den hier gezeichneten Rahmen hinaus ist nur in Ausnahmefällen möglich; das einzig bekannte Beispiel betrifft die motorische Komponente der Luminalwirkung, die von Heubner (58) auf Grund der eingeführten Phenylgruppe vermutet wurde und sich in der Praxis bestätigte. Eine Reihe wichtiger Sonderwirkungen eines Schlafmittels läßt sich einstweilen

noch nicht aus der chemischen Formel ablesen, so finden wir z. B. Repräsentanten fast aller Gruppen als besonders wirksam bei krampfartigen Zuständen (Chloral, Amylenhydrat und Luminal). Es ist angegeben worden, daß bei Wechsel von Schlafmitteln, sei es, weil ihre Wirkung sich abgestumpft hat, sei es, weil man eine Akkumulation vermeiden will, man zu Repräsentanten anderer Gruppen übergehen müsse. Es finden sich aber zahlreiche Beispiele in Krankengeschichten dafür, daß auch beim Wechsel unter Angehörigen derselben Gruppe sich eine Wirkung erzielen und eine Nebenwirkung vermeiden läßt (z. B. Gregor und Mörchen [45, 577]).

Außer den oben angeführten Angehörigen chemischer Gruppen gibt es noch eine Reihe Schlafmittel, die Komponenten aus zwei Gruppen enthalten: Das Aleudrin, ein chlorhaltiges Urethan, das Aponal, Karbaminsäureester des tertiären Amylalkohols, das Hypnoval, bromisovaleriansaures Amidochloral, das Diogenal, Dibrompropylveronal, das Dormiol, eine Verbindung von Chloral- und Amylenhydrat usw. Diese Gruppe umfaßt die weniger bekannten und weniger wirksamen Mittel. Der ihrer Herstellung zugrundeliegende Wunsch, Nebenwirkungen abzuschwächen, geht, wenn er sich überhaupt verwirklicht, meist so sehr in Erfüllung, daß auch die Wirkung abgeschwächt wird. Obwohl es denkbar ist, auf diese Weise zu einem besseren Mittel zu gelangen, ist nach den bis jetzt vorliegenden Präparaten vor ihrer Anwendung zu warnen. Dormiol, vielleicht noch Diogenal und Aleudrin haben eine gewisse Verbreitung gefunden.

Von den physikalisch-chemischen Größen kommen Wasserlöslichkeit und der Teilungskoeffizient zwischen Wasser und Lipoid in Betracht. Für die Geschwindigkeit der Resorption ist die Wasserlöslichkeit von Bedeutung; der Eintritt der Wirkung hängt aber natürlich andererseits auch von der Affinität zu den Lipoiden ab. So kommt es, daß das Isopral schneller wirkt als das 40 mal so gut lösliche Chloral, weil es einen erheblich höheren Teilungskoeffizienten besitzt. Da es bei der Wirkung auf die Konzentration des Stoffes im Blute ankommt, so ist aus dem Teilungskoeffizienten allein auch nicht zu erkennen, wie groß die Dosis gewählt werden muß, denn die von der Wasserlöslichkeit abhängige Geschwindigkeit des Eintritts in die Blutbahn ist auch hier eine zu beachtende Größe. Daneben spielt natürlich auch die Geschwindigkeit der Zerstörung und Ausscheidung eine gewisse Rolle, über die wir aber aus physikalisch-chemischen Daten keine Aussagen zu machen vermögen. Selbst wenn man davon absieht, daß die Meyer-Overtonsche Narkosetheorie sowohl, was ihre experimentellen Grundlagen angeht, als auch in ihrer Bedeutung für die Erklärung der Narkosevorgänge durch Löwe und Winterstein stark erschüttert ist, so kann man von dem Teilungskoeffizienten auch für die Praxis keinen wesentlichen Aufschluß erwarten. Experimentell hat Redonnet (116) ein Beispiel dafür gegeben: Adalin und Neuronal haben bei 26° den gleichen Teilungskoeffizienten; die Adalinnarkose tritt trotzdem nach Resorption einer erheblich geringeren Menge ein als die Neuronalnarkose. Klinisch finden wir zwar, besonders innerhalb einer chemischen Gruppe, Beispiele dafür, daß die Wirkung mit dem Teilungskoeffizienten wächst, aber auch Abweichungen; so ist der Teilungskoeffizient des Bromurals 6 mal so hoch als der des Chloralhydrats (64). Der Teilungskoeffizient des Adalins wird einmal mit 17,6 angegeben (Impens [173]), einmal mit etwa 3,3 (Redonnet [116]). Daß auch die Wasserlöslichkeit keinen Maßstab für die

Geschwindigkeit des Wirkungseintrittes abgibt, zeigt das zu den schnellwirkenden Mitteln gehörende Proponal, das fast die geringste Wasserlöslichkeit aller bekannten Schlafmittel besitzt (1: 1640).

Wie sehr die Verhältnisse in vivo verwickelt sind, beweist die Entstehungsgeschichte des Chloralhydrats, dessen Einführung wir der — irrtümlichen — freilich von Liebreich (270) festgehaltenen Vorstellung verdanken, daß im alkalischen Blute sich Chloroform abspalten würde.

Auch die Tierexperimente haben in der Hauptsache nur theoretischen Wert; lehrt doch schon die tägliche Beobachtung, daß der Schlaf der Tiere nicht mit dem menschlichen identisch ist. Hunde und Katzen haben häufige und kurze Schlafperioden, Kaninchen schlafen sehr leise; auch bei den primitivsten Völkern finden sich diese Schlafarten nicht; ihr Schlaf unterscheidet sich von dem der Kulturmenschen hauptsächlich durch die auf der Unsicherheit der Verhältnisse beruhende Unregelmäßigkeit. Noch weitergehende Unterschiede zeigt die experimentelle Analyse. Die von Donders im Hundeschlaf beobachtete Hirnanämie wurde lange Zeit auf den Menschenschlaf übertragen, da sich diese Auffassung mit der Verdauungsschläfrigkeit vertrug. Erst Mosso u. a. fanden, daß der Menschenschlaf stets mit einer Hyperämie des Gehirns einhergehe. Die Schlüsse, die aus den Tierexperimenten auf die Schlafmittelwirkung beim Menschen gezogen wurden, zeigten sich demgemäß in mehr als einer Richtung als falsch. Während die therapeutischen Dosen von Chloral, Isopral und Bromural beim Menschen erheblich divergieren, ist die schlafmachende Dosis dieser Stoffe für die Katze etwa gleich (Sollmann und Hatcher [130]). Das Urethan, das in den Tierexperimenten Schmiedebergs (125) sich als ideales Schlafmittel zeigte, hat in der Kinderpraxis zwar Eingang gefunden, ist aber beim Erwachsenen fast wirkungslos. Der Hund schläft mit Hedonal leicht, er braucht nur die Hälfte der Dosis (377), die beim Chloralschlaf erforderlich ist, der Mensch dagegen die doppelte (379). Das Adalin (173), dessen Wirksamkeit auf Grund von Tierversuchen mit großer Reserve beurteilt wurde, hat sich vorzüglich bewährt. Auch die Angaben über Giftigkeit der Stoffe haben sich am Menschen nicht bestätigt. Hedonal und Isopral sind nach Mayor (100) und Petschnikoff (zit. 100), die mit ganz verschiedenen Methoden arbeiteten, gleich toxisch. Porphyrinurie tritt nur beim Menschen auf. Luminal und Nirvanol zeigten erst beim Menschen ihre störenden Nebenwirkungen (fieberhafte Exantheme). Der Arzt ist also bei der Anwendung neuer, nur tierexperimentell erprobter Schlafmittel zweierlei Überraschungen ausgesetzt: denen der Unwirksamkeit und denen der Nebenwirkungen.

Der Toxizitätskoeffizient, das Verhältnis von tödlicher zu schlafmachender Dosis, spielt bei den ersten Veröffentlichungen über neue Schlafmittel eine große Rolle und pflegt häufig eine ungerechtfertigte Beruhigung bei ihrer Anwendung hervorzurufen, so daß die Art, wie er gewonnen wird, einer kurzen Beleuchtung bedarf. Wirklich brauchbare Zahlen für diesen Wert wurden bisher nur von Sollmann und Hatcher (130) für Chloral, Isopral und Bromural aufgestellt, und zwar in einer Kontroverse gegen Impens (67), dessen Zahlen ihnen aus theoretischen Gründen unwahrscheinlich erschienen. Ihre Werte sind die einzigen, bei denen Versuche in großen Reihen vorgenommen wurden und statt der zufälligen Minimalwerte Durchschnittswerte berücksichtigt

wurden. Diese jedem naturwissenschaftlichen Arzte selbstverständlich erscheinende Methode war von Impens nicht angewandt worden, sondern er hatte die rein zufälligen Minimalwerte aus kleinen Versuchsreihen zugrundegelegt; die Nachprüfung ergab, daß der Toxizitätskoeffizient des Isoprals nicht 3mal (67) so groß war wie der des Chlorals, sondern gleichgroß. Die Erfahrung hat, wie zu erwarten, der exakten Arbeit recht gegeben; in der neuesten Ausgabe von Penzoldts Arzneimittelbehandlung (112) ist Isopral nicht einmal mehr angeführt. Jetzt, wo versucht wird, es wieder auf den Markt zu bringen, ist es an der Zeit, sich des Sollmannschen Ausspruchs zu erinnern, daß die von der Fabrik gemachten Angaben „Criminally misleading" (130) sind. Auf die gleiche Ursache — zu geringer Anzahl der Experimente — ist wohl die bei der Einführung des Luminals sich findende Angabe zurückzuführen, daß es keine konvulsive Komponente besitze (Impens [449a]). Denn bei der im Straubschen Institut durchgeführten Nirvanolprüfung (521) wird hervorgehoben, daß Nirvanol nicht Krämpfe erzeuge wie Luminal. Auch die Nachprüfung der Tierexperimente mit Dormiol, Chloralamid und Amylenhydrat durch andere Forscher ergab den ursprünglichen Angaben widersprechende Ergebnisse (Meltzer [359] gegen Fuchs und Koch [355]; Langaard [295, 296] gegen Mering [301]; Harnack [206] gegen Mering [212]).

Es kommen also zu den Bedenken grundsätzlicher Art in praxi beim Schluß vom Tierexperiment auf klinische Wirkung beim Menschen noch Unexaktheiten hinzu, die aus ungenügender Anzahl der angestellten Experimente entspringen und bei der Kostspieligkeit des Tiermaterials in Zukunft noch größer sein werden als bisher, so daß der Wert der Erfahrungen am Tiere einer weiteren Einschränkung bedarf.

Ebensowenig pflegen leider die ersten Veröffentlichungen über die Wirkungen am Menschen ein richtiges Bild zu geben. Als Ursache ist neben dem unbelehrbaren Optimismus zunächst die geringe Zahl der Fälle anzusehen. Größere Serienversuche werden meist nur in Irrenanstalten vorgenommen; abgesehen davon, daß Narkotika auf Geisteskranke und Geistesgesunde nicht in gleicher Weise wirken, entgehen gerade bei Irren die Nebenwirkungen der Beobachtungen leicht. Gregor fand z. B. auf der Ruhigenabteilung in der Hälfte der Fälle Nebenwirkungen, unter 15 Bettlägerigen jedoch nur einmal. In einer recht großen Versuchsreihe mit fortgesetzter Schlafbeobachtung wertet Becker (733) verschiedene Schlafmittel gegeneinander ab; es ließe sich ebensogut aus dieser Arbeit der Schluß ziehen, daß Schlafmittel den Schlaf verschlechtern, denn bei 70 schlafmittellosen Nächten findet sich 3mal die Angabe „laut", für 206 Schlafmittelnächte 96mal. Eine weitere Ursache liegt in der irrtümlichen, meist nicht bewußten Vorstellung, daß bei der Herbeiführung des Schlafmittelschlafes von den beiden in Betracht kommenden Faktoren das Schlafmittel an Bedeutung so überwiege, daß das Individuum, auf das es wirken soll, vernachlässigt werden könne; eine Vorstellung, die vielleicht von der Vollnarkose herzuleiten ist, bei der Versager ja äußerst selten sind. Die Vernachlässigung des individuellen Faktors, das Fehlen einer exakten klinischen Beobachtung bei auffälligen Erfolgen und Versagern führt zu zahlreichen Widersprüchen in den Angaben, die sich nur durch eine vorgefaßte Meinung, nicht durch Beobachtungsfehler allein erklären lassen. Die Angaben über kumulative Wirkung oder nichtkumulative Wirkung, über Abstumpfung und

Nichtabstumpfung finden sich bei vielen Mitteln in verschiedenen Arbeiten etwa gleich häufig; in den ersten Veröffentlichungen pflegt die Aussage, daß das Mittel nicht kumulativ sei und in seiner Wirkung nicht abnehme, fast stets gemacht zu werden, obwohl bisher bei fast allen Mitteln als Regel eine Abnahme der Wirkung und ein Hervortreten der Nebenwirkung bei längerem Gebrauch sich feststellen ließ. Im allgemeinen ist es üblich, die Wirkung eines neuen Schlafmittels mit der bekannter Schlafmittel zu vergleichen, ohne daß auch nur der Nachweis versucht wird, daß es sich um vergleichbare Fälle handelt. Es gibt wohl kein einziges Schlafmittel, von dem nicht irgendwo zu lesen wäre, daß es besser wirke als Veronal oder Trional; diese Angabe findet sich selbst bei solchen Mitteln, die nach kurzer Zeit sang- und klanglos versunken sind. Berücksichtigung von Konstitution, gegenwärtiger Verfassung in somatischer und psychischer Hinsicht, sowie Analyse der Schlafstörungen sind in diesem Zusammenhange zu verlangen und würden mehr als statistische Angaben aus viel zu kleinen Serien unser Wissen bereichern. Nur dadurch würde es ermöglicht, zu einer genaueren Indikations- und Kontraindikationsstellung der einzelnen Schlafmittel zu gelangen.

Die allgemein geübte Methode klinischer Prüfung der Schlafmittel ist um so weniger zu verantworten, als Ottomar Rosenbach (119) bereits 1888 eine exakte Methode angegeben hat; sie wurde aber bisher nur für das Sulfonal von Rosin (644) unter Rosenbachs Anleitung und später noch von Berent (731) für das Veronal systematisch durchgeführt; im übrigen haben nur Einzelheiten Nachahmung gefunden. Nach Rosenbach wird das Mittel ohne und mit Wissen des Patienten gegeben, im Bett und außer Bett, am Tage und zur Schlafenszeit. Für Veronal und Sulfonal ließ sich feststellen, daß abends geringere Dosen wirksam sind als bei Tage, daß eine schlaferzwingende Wirkung in den gebräuchlichen Dosen äußerst selten ist, daß bei kleinen Dosen — 0.25 Veronal — die Wirkung eine suggestive ist und sich beim betreffenden Patienten auch durch Zucker erzielen läßt; daß die suggestive Wirkung sich auch auf die Nebenwirkung erstreckt, z. B. trat Erbrechen, das am nächsten Morgen nach einer Sulfonaldosis aufgetreten war, späterhin auch auf Zucker ein, wenn der Patient glaubte, Sulfonal erhalten zu haben. Da die meisten Nebenwirkungen subjektiver Natur sind, jedenfalls suggestiven Einflüssen unterliegen, erfordert die Ausforschung des Patienten nach Nebenwirkungen bedeutende ärztliche Geschicklichkeit. Es kann denn auch nicht wundernehmen, daß wir in methodisch schlecht angelegten Veröffentlichungen — und das sind alle übrigen — Fehler in einer Richtung finden, die von der Individualität des Arztes abhängt, der Wirkung und Nebenwirkung je nach seiner Einstellung und je nach dem Einfluß, den er auf die Kranken ausübt, erheblich beeinflußt.

Exaktere Untersuchungen experimenteller Natur über die Schlafmittelwirkung am Menschen sind nur auf drei Gebieten angestellt worden: Ausscheidung, Blutdruck und Psyche. Für die Resorptionsverhältnisse aus dem Magen, die bei Vergiftungen wichtig zu wissen wären, gibt es keine Untersuchung am Menschen; die häufig zitierte Angabe Bachems (730), daß nach 8 Stunden Veronal aus dem Magen entschwunden ist, bezieht sich auf den Hund. Die zeitlichen Verhältnisse der Ausscheidung, die für die Frage der Kumulation von grundlegender Bedeutung sind, wurden nur für einige Mittel untersucht.

Brom konnte noch 14 Tage nach der Einnahme von Neuronal im Harn gefunden werden (Mannich und Zerneck [489a]), nach Adalin noch 35 Tage (Impens [174]), nachdem 5 Tage lang je 1 g gegeben war. Die Ausscheidung des organischen Broms dauert nur 5 Tage an. Sie muß in erster Linie berücksichtigt werden, da die Speicherung anorganischen Broms nach Zerstörung des Adalins im Organismus nicht für die Schlafmittelwirkung in Betracht kommt (Impens gegen Hoppe und Seegers [171]). 4—5 Tage nach der letzten Dosis findet sich kein Veronal mehr im Harn, die Ausscheidung des Veronals beginnt bei oraler Zufuhr des Natriumsalzes nach 40 Minuten, bei rektaler nach 30, bei subkutaner nach 15 Minuten (Fischer und Hoppe [755]). Die ausgeschiedene Menge beträgt allgemein 60—70%, bei längerer Verabreichung merkwürdigerweise fast 100% (Fischer und Mering [756—757], Fischer und Hoppe [754 bis 755]). Die Ausscheidung weist bei gleichen Individuen an verschiedenen Tagen und bei verschiedenen Individuen recht erhebliche Unterschiede auf. Diese Unterschiede sind vielleicht auf die von Handorf (51) nachgewiesenen großen Fehler der bisherigen Methoden zurückzuführen. Luminal wurde noch 8 Tage nach Aussetzen des Mittels in Spuren im Harn nachgewiesen (Feigl [460]), Sulfonal läßt sich 4 Tage lang, Tetronal 1 Tag lang nach dem Aussetzen des Mittels im Urin nachweisen, Trional nicht (Morro [689]).

Die blutdrucksenkende Wirkung ist bei einigen Schlafmitteln so groß, daß sie eine Kontraindikation in sich schließen kann (Chloral); bei anderen Mitteln wie dem Luminal hält sie sich in den Grenzen, die eine therapeutische Verwendung bei Hypertonie ermöglichen (Strauß [473]). Diese Blutdruckwirkung ist aber nicht etwa eine Eigentümlichkeit starkwirkender Schlafmittel, sondern findet sich auch bei Adalin (Kopfschmerzen der Hypertoniker, Ebstein [162]). Diese Blutdruckwirkung kommt ganz allgemein allen Schlafmitteln zu und darf wohl ohne weiteres zu der beim Einschlafen stattfindenden Blutdrucksenkung in Beziehung gesetzt werden. In einer experimentellen Arbeit konnte Siegfried (129) in einigen Fällen eine starke Blutdrucksenkung in den nächsten drei Stunden nach Einnahme von Isopral, Luminal und Veronal feststellen; die Abweichung von der Norm war in anderen Fällen nur gering. Es zeigten sich erhebliche individuelle Verschiedenheiten gegenüber den einzelnen Mitteln. Bei geringer Überschreitung der gebräuchlichen Dosis, also Luminal 0,4, Veronal 0,75, Isopral 2,0 war die Blutdrucksenkung fast stets erheblich und konnte bis zu 70 mm Quecksilber betragen; es bestand kein Parallelismus zu sonstigen Nebenwirkungen. Der Blutdruck am nächsten Morgen wurde von Gregor (43 und 45) untersucht; er konnte in einer überraschenden Anzahl von Fällen mehr oder weniger große Senkungen nachweisen, die bei Veronal bei längerer Verabreichung z. B. 46 mm betrugen (von 176 auf 130). Er warnt deshalb vor der Schlafmittelanwendung beim Typhus, eine Warnung, die für das Chloralhydrat schon Liebreich ausgesprochen hat. Am nächsten der Norm standen bei längerem Gebrauch die Blutdruckwirkungen von Trional und Neuronal. Das so harmlos scheinende Veronal rief in 2 von 6 Fällen eine starke Blutdrucksenkung hervor, einmal Extrasystolen.

Die psychologischen Untersuchungen beziehen sich teils auf die Leistungsfähigkeit des nächsten Morgens, teils auf die durch die Schlafmittel erzeugte Müdigkeit. Für Trional wurde schon nach einer Viertelstunde Beeinträchtigung der Additionsleistung, Erschwerung der Auffassung, Verlängerung der

Reaktionszeiten bei Wahlreaktionen festgestellt, jedoch waren die Assoziationen nicht beeinflußt und ebensowenig die Leistungen am Ergographen. Die psychische Beeinträchtigung war noch am nächsten Abend vorhanden (Haenel [50]). Eine Erschwerung der Auffassung durch Paraldehyd tritt schon nach 8 Minuten ein, erreicht nach 15 Minuten den Höhepunkt und geht nach 35 Minuten wieder zurück (Ach [1]). Die Versuche Gregors (44) über die Leistungsfähigkeit am nächsten Morgen wurden mit Hilfe der Additionsmethode in der Periode des Übungszuwachses angestellt; es wurden Personen ausgesucht, die auch ohne Schlafmittel gut schliefen, damit die erhaltenen Leistungen nach und ohne Schlafmittelverabreichung verglichen werden konnten; eine wesentliche Feststellung allgemeiner Art war die starke Divergenz zwischen der objektiven Leistung und dem subjektiven Gefühl der Leistungsfähigkeit. Dies ist wichtig, da die meisten Angaben über Leistungsfähigkeit, die sich in klinischen Veröffentlichungen finden, nicht nachgeprüft sind, sondern auf subjektiven Äußerungen der Patienten beruhen. Eine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit bei mehrtägiger Verabreichung wurde bei allen (7) untersuchten Personen nach Trional und mit einer Ausnahme nach Medinal in therapeutischen Dosen festgestellt; Paraldehyd und Adalin schädigten die Leistungsfähigkeit nicht. Bei den dazwischen stehenden Mitteln — Isopral, Neuronal, Bromural — war die Wirkung individuell verschieden. Bei allen Schlafmitteln konnte eine Gewöhnung festgestellt werden; diese bezog sich aber nicht auf das speziell gegebene Mittel, sondern betraf auch die anderen Schlafmittel, gleichgültig, welcher chemischen Gruppe sie angehörten. Ebenso konnte bei allen Schlafmitteln eine sich einstellende latente Sucht nachgewiesen werden, die sich in einer Leistungsabnahme beim Weglassen des gewohnten Schlafmittels verriet. Diese Sucht war auch beim Adalin vorhanden. Bei einmaligem Gebrauche bilden die geprüften Schlafmittel, nach dem Grade der psychischen Beeinträchtigung geordnet, eine andere Reihe; im ganzen ist bei diesen Versuchen der Übungszuwachs nur in 43% der Fälle gegenüber 63% bei längerem Gebrauch aufgetreten. Gregor erklärt den Unterschied mit einer Gewöhnung an die leistungsschädigenden Nebenwirkungen bei chronischem Gebrauch; es wäre denkbar, daß er auch mit der bei chronischem Gebrauch auftretenden Erregung zusammenhinge.

Nur aus diesen klinisch-experimentellen Daten lassen sich Folgerungen zur Beurteilung der Schlafmittel ziehen; besonders hervorgehoben seien: Erstens die starken individuellen Schwankungen, die bei Ausscheidung, Blutdruck und Leistungsfähigkeit festgestellt wurden, zweitens die bei allen Schlafmitteln festgestellte Gewöhnung und Sucht, beides Tatsachen, die in den meisten klinischen Veröffentlichungen nicht genügend betont werden.

Nur auf Grund dieser Daten kann man versuchen, die Frage nach den reineren Schlafmitteln zu beantworten; hierbei besteht freilich die Einschränkung, daß nicht alle Mittel in jeder dieser Versuchsreihen untersucht sind, und daß wegen der individuellen Schwankung von einer Allgemeingültigkeit einer genau durchgeführten Reihe nicht die Rede sein kann. Das Urteil kann sich also nur auf die Extremglieder der Reihen beziehen. Nimmt man als praktisch wichtigstes Kriterium die psychische Leistungsfähigkeit am nächsten Morgen, so sind Veronal und Trional am einen, Paraldehyd und Adalin am anderen Ende der Reihe. Da das Adalin nur Einschlafmittel ist, kann es mit den anderen nicht verglichen werden. Das Paraldehyd wird durch die Lungen ausgeschieden;

die Ausscheidung ist, wie man durch den Geruch feststellen kann, meist schon während des Schlafes beendet. Die Blutdruckwirkung des Paraldehyds ist eine verhältnismäßig geringe und beträgt etwa 10—20 mm (Bruce). Demgegenüber steht die mehrtägige Ausscheidung des Veronals und die stärkere Blutdruckwirkung, so daß in allen drei Richtungen das Paraldehyd als Typ der reineren Schlafmittel angesehen werden muß, der nach Jacobj (72) im Urethan und Spiritus purus gesehen werden könnte. Keines von diesen dreien stellt jedoch „das gewünschte Schlafmittel" dar, da ihnen anderweitige Nachteile anhaften. Gottlieb (102) steht auf dem entgegengesetzten Standpunkte; er hält Trional und Veronal für die „reineren" Schlafmittel, weil sie keine störenden Rauschsymptome im Gegensatz zu Alkohol und Paraldehyd aufwiesen; nach Paraldehyd treten sie jedoch auch nicht auf (Bumke [535]). Jacobj ist später nach seinen umfangreichen Veronalarbeiten auch zu der Auffassung gelangt, daß wegen der ausgesprochenen Kreislaufwirkung das Veronal dem idealen Schlafmittel nahekäme. Er ist sogar der Ansicht, daß in unternarkotischen Dosen Veronal durch Verflachung der Zirkulation schon Schlaf hervorrufe (71), eine Ansicht, die nach der von Berent festgestellten suggestiven Wirkung kleiner Dosen nicht wahrscheinlich ist. Wenn der bei zu hohen Dosen von Paraldehyd plötzlich eintretende Schlaf als unphysiologisch anzusehen ist, so gilt das gleiche Urteil, unabhängig von der Dosis, auch für die langsamer eintretende Müdigkeit, die das Trional hervorruft, weil auch bei diesem nur eine psychische, nicht eine körperliche Leistungsminderung eintritt. Jedenfalls gibt die Praxis der Verurteilung des Paraldehyds nicht recht (Stintzing, Penzold [112]). Auch die experimentellen Untersuchungen Wasers (142) am Hunde über chronischen Gebrauch von Paraldehyd und Veronal ergaben, daß das Paraldehyd den Phosphatidgehalt des Gehirns weniger schädigt als das Veronal; freilich litt durch Magen-Darmstörung das Allgemeinbefinden des Hundes bei monatelangem Paraldehydgebrauch, so daß Waser im Schlußurteil doch dem Veronal den Vorzug gibt. Die allgemeine Beliebtheit des Veronals, die auf später zu erörternde Ursachen zurückzuführen ist, soll in ihrer praktischen Berechtigung nicht bestritten werden. Die Frage lautet nicht: „Welches ist das reinste Schlafmittel?" sondern: „In welcher Richtung sind die physiologischen Schlafmittel zu suchen?" Auf diese theoretische Frage lautet die Antwort: „In der Richtung des Paraldehyds."

Nebenwirkungen der Schlafmittel im allgemeinen.

Die Nebenwirkungen der Schlafmittel hängen von zwei Faktoren ab: Erstens von der chemischen Konstitution des Schlafmittels, zweitens von der Empfindlichkeit des Individuums. Häufigkeit und Intensität der Nebenwirkungen beruhen außerdem noch auf der Dosis und der Art der Verabreichung.

In eine erste Gruppe von Nebenwirkungen lassen sich die Erscheinungen zusammenfassen, die eine Verstärkung der physiologischen Begleiterscheinungen des Schlafes darstellen, sei es, daß sie einzelne Systeme besonders stark betreffen — Herz- und Gefäßwirkung beim Chloral —, sei es, daß sie den Gesamtkomplex betreffen, wie es besonders bei schweren Vergiftungen der Fall ist. In diese Gruppe gehören: erhebliche Blutdrucksenkungen, starke Rötung der Haut, die mit der Gefäßwirkung wohl auch zusammenhängenden Exantheme,

Übergang der Gruppenatmung zum Cheyne-Stokesschen Atemtyp. Die Neigung zu Lungenödem bei akuten Vergiftungen wird von Jacobj (71) zu dem Transsudationsstrom im Schlafe in Beziehung gebracht, ebenso die gelegentlich auftretende Steigerung der Tränen- und Speichelsekretion, während die Sekretionsabnahme der Niere bei dem hohen Sauerstoffbedürfnis dieses Organs durch die Abnahme des Zirkulationsgefälles erklärt wird. Vielleicht hängt auch die Hartnäckigkeit der Augenmuskelstörung nach akuten Vergiftungen mit den Augenbewegungen des Schlafes zusammen. Es findet sich freilich dabei auch Strabismus divergens statt der im Schlafe auftretenden Konvergenzstellung. Erhebliche Muskelhypotonie und Temperatursenkungen sind auch hierher zu rechnen.

Die erregende Wirkung nach der Einnahme von Schlafmitteln und die Schlaftrunkenheit am nächsten Morgen finden zwar einige Analogien auch im gewöhnlichen Schlafe, doch ist dieser dann mehr oder weniger gestört, so daß diese Erscheinungen als eine zweite Gruppe von Nebenwirkungen — Verstärkungen abnormer Schlaferscheinungen — betrachtet werden können. Die Erregung, die wir auch ohne Schlafmittel nach Überanstrengung kennen und die uns von dem Alkoholrausch und der Narkose bekannt ist, hält sich bei allen Schlafmitteln meist in wohltuenden Grenzen, d. h. es wird nur eine dem Einschlafen zuträgliche Euphorie geschaffen. Wirkliche Erregungszustände sind selten und spielen klinisch eine viel geringere Rolle als die Katzenjammersymptome des nächsten Morgens: Kopfschmerzen, Erbrechen, Schwindel, Ataxie, Sprachstörungen. Dieser posthypnotische Effekt tritt bei den schwerausscheidbaren Mitteln auf (Veronal, Trional, Luminal), aber die Erregung findet sich nicht nur bei den schnellwirkenden (Amylenhydrat, Dial, Proponal), sondern auch ausgesprochen nach Chloral, Chloralamid, Chloralose, Sulfonal. Bei chronischem Gebrauch und bei Vergiftung finden sich diese Erregungszustände nach allen Mitteln.

In die dritte Gruppe gehören rein toxische Erscheinungen, und zwar solche, die wir auch von der Narkose kennen. Es sind dieses in erster Linie die degenerativen Veränderungen an Leber, Niere und Herz, sodann die mit Gewichtsabnahme einhergehende Stoffwechselwirkung; der verstärkte Eiweißzerfall nach chronischem Gebrauch der chlorhaltigen Schlafmittel geht nach Hamburger (49) über die Schilddrüse; die eiweißsparende Wirkung des Veronals (Trautmann) wird von Loewi bezweifelt; Glaubitz (42) beobachtete sie bei einer Medinalvergiftung nicht, er konnte aber auch keine Schädigung nachweisen; das gleiche Ergebnis fand sich bei einer Nirvanolvergiftung. Über Gewichtsabnahmen nach chronischem Schlafmittelgebrauch gibt es beim Menschen keine systematischen Untersuchungen; an Tieren wurde sie bei oraler Verabreichung für das Veronal festgestellt, bei subkutaner Verabreichung trat merkwürdigerweise Gewichtszunahme ein (Japhe [74]). Sogar nach Bromural, dem harmlosesten Schlafmittel, wurde bei Katzen in über der Hälfte der Fälle schon nach einmaliger Dosis eine Gewichtsabnahme beobachtet, die freilich selten 10% überstieg (Sollmann und Hatcher [130]). Die als Narkosefolge bekannte Darmatonie wurde gelegentlich bei Vergiftungen beobachtet. Für das Zustandekommen der Porphyrinurie (32, 47, 48, 628, 629, 651) (hauptsächlich nach Sulfonal und Trional, aber auch nach Veronal [748, 798] und vielleicht nach Luminal [48]) kommen diese Mittel vielleicht nur als auslösende Ursache in Frage. Die Zurückführung dieser Stoffwechselanomalie auf akute

Darmblutungen (Stokvis) wird von Günther (47) zurückgewiesen. Da die akute Form der essentiellen Porphyrinurie mit Magenatonie einhergeht, die uns andererseits von der Narkose her bekannt ist (31), so besteht vielleicht irgendein Zusammenhang zwischen beiden Vorgängen.

Welcher Gruppe man die epileptischen und epileptiformen Krämpfe zurechnet, die bei akuten und chronischen Vergiftungen auftreten, ist willkürlich; wir kennen das gehäufte Auftreten epileptischer Anfälle im Schlafe; auch in der Narkose ist das erste Auftreten epileptischer Krämpfe beobachtet (Gowers). Während bei der Erregung, die meist wie bei der Narkose nach kleineren Mengen eintritt, um bei größeren einer Lähmung Platz zu machen, der gleiche Angriffspunkt für beide Wirkungen angenommen werden kann, ist das bei den epileptischen Krämpfen — und einigen anderen Erregungszuständen (682) —, die auf höhere Dosen als die beruhigenden bzw. krampfstillenden Schlafmitteldosen eintreten, schwer annehmbar. Es könnte an eine Leberschädigung gedacht werden und sekundäre Entstehung der Krämpfe durch Stoffwechselprodukte, eine unbewiesene Möglichkeit des Zusammenhanges, wie er, freilich nicht unbestritten, für die Wilsonsche Krankheit behauptet wurde, und wegen der Ähnlichkeit der Widalschen Krise mit dem anaphylaktischen Schock, in Fortführung der Gedanken der Hartmannschen Schule, für die Epilepsie angenommen werden könnte, und für den sich auch die Arbeit von Fuchs (34) anführen ließe.

Eine ebenfalls ungeklärte Nebenwirkung stellen die Blutungen dar, die sehr selten, aber bei einer Reihe von Schlafmitteln beobachtet sind. Die Erfahrungen, die Model (279) als Hämophiler an sich selbst nach kleinen Dosen Chloral machte, mahnen zur Vermeidung aller stärker wirkenden Schlafmittel (Sulfonal, Veronal, Luminal) bei solchen Kranken. Smith (284) gibt an, in der vornarkotischen Zeit weniger sekundäre Blutungen gesehen zu haben als später.

Eine letzte Gruppe umfaßt die lokalen Einwirkungen auf den Aufnahme- und Ausscheidungsort, also Magen-Darmerscheinungen bei Chloralhydrat und seinen Verwandten und weniger ausgesprochen bei Paraldehyd und Amylenhydrat; sie können zu erheblichen Appetitstörungen führen. Entzündliche und nekrotische Veränderungen an den Nieren sind nur bei Vergiftungen beobachtet; Reizerscheinungen an den Lungen sollen die Verwendung des Paraldehyds bei Lungenkrankheiten kontraindizieren. Goldscheider (46) hat jedoch bei Pneumonien es ohne Schaden gegeben.

Als Nebenerscheinungen, nicht Nebenwirkungen, verdienen Erwähnung: Geruch, Geschmack und Volumen der Dosis. Vom Hedonal ist eine Dosis erforderlich, deren Größe manchen Kranken belästigt. Geruch und Geschmack sind bei Paraldehyd und Amylenhydrat störend.

Vermeidung der Nebenwirkungen.

Die Vermeidung der Nebenwirkungen erfordert unter Umständen eine hervorragende ärztliche Kunst. Die in der Polemik gefallene Behauptung, daß jede Nebenwirkung Zeichen einer falschen Dosierung sei, teilt das Schicksal solcher Äußerungen, halb banale Wahrheit, halb unbrauchbarer Rat zu sein. Daß die Nebenwirkungen bei größerer Dosis erheblicher sind, ist ebenso selbstverständlich, als daß es uns wegen der starken individuellen Schwankungen in

vielen Fällen unmöglich ist, die richtige Dosis zu treffen. Eine Beurteilung der konstitutionellen und konditionellen Zustände in bezug auf die zu erwartenden Nebenwirkungen ist heute noch fast unmöglich. Wir wissen, daß wir bei schlechtem Ernährungszustande mit geringeren Dosen auskommen (Rumpel [821]), daß die Vergiftungsgefahr bei solchen Zuständen erheblich größer ist (Rosenfeld [698]); das gleiche gilt im allgemeinen von Frauen gegenüber Männern. Was das Lebensalter angeht, wissen wir nur, daß bei Kindern erstaunlich große Dosen angewandt werden können, daß Urethan bei Kindern zuverlässiger ist als bei Erwachsenen, sowie daß der Alkohol bei Greisen frühzeitiges Erwachen zur Folge hat. Über den Einfluß der Menstruation wird bald Versagen, bald stärkere Nebenwirkung angegeben. Über die Indikation bei bestimmten Krankheitszuständen ist uns die besondere Wirksamkeit einiger Schlafmittel bei Epilepsie bekannt und die Unwirksamkeit fast aller Schlafmittel bei hysterischen Zuständen. Unsere Kenntnisse der Schlafstörungen sind ebenfalls heute noch so dürftig, daß wir nur einige Formen unterscheiden können; Behinderung des Einschlafens, Verkürzung oder geringe Tiefe des Schlafes sind die Formen, bei denen wir durch Schlafmittel einen Erfolg erwarten können. Versuche wie der von Lechner (91), weitere Untergruppen der Schlafstörungen zu bilden, sind einerseits so gekünstelt, andererseits so wenig von Einfluß auf unser therapeutisches Handeln, daß sie völlig unbeachtet geblieben sind. Da also die experimentell klinisch festgestellten großen individuellen Verschiedenheiten noch nicht analysiert sind und unsere Kenntnis der Schlafstörungen zu gering ist, kann von einer exakten Indikations- und Kontraindikationsstellung bei der Verwendung von Schlafmitteln kaum die Rede sein, sondern Erfolge und Mißerfolge entspringen heute zum guten Teil ärztlicher Intuition. Daher erfreuen sich einstweilen diejenigen Mittel der größten Beliebtheit, bei denen die individuellen Schwankungen verhältnismäßig gering sind. Das ist für die Einschlafstörungen das Adalin, für die übrigen Schlafstörungen das Veronal. Man kann annehmen, daß diese gegenwärtig so beliebten Mittel mit fortschreitender Erkenntnis wegen ihrer schematischen Wirkung von ihrem Rufe viel einbüßen werden. Es gibt eine Reihe von Fällen, in denen auch diese sichersten Schlafmittel unwirksam sind; in solchen Fällen kann die Unwirksamkeit der gebräuchlichen Dosis zu einer Überschreitung und zum Auftreten von Nebenwirkungen führen. Jedesmal, wenn ein neues Schlafmittel auf den Markt kommt, wird die Notwendigkeit einer großen Anzahl von Schlafmitteln betont mit der Begründung, daß es zahlreiche Versager bei der Anwendung der alten gäbe. Diese Begründung ist natürlich eine Scheinbegründung, da Indikations- und Kontraindikationsstellung der alten uns nur in rudimentären Ansätzen bekannt sind und von einer Fülle von neuen Mitteln keine Vertiefung unserer Kenntnisse zu erwarten ist, sondern viel eher ein ratloses Umhertasten.

Die häufigste Nebenwirkung, die Rausch- und Katzenjammersymptome, lassen sich durch geeignete Verabreichung einschränken; man gibt per os gelöst oder fein aufgeschwemmt, am besten in warmer Flüssigkeit, bei Harnstoffabkömmlingen nicht in Milch, da sich in ihr laugig schmeckende Natriumsalze bilden. Auf diese Weise wird bessere Resorption, also schnellere Wirkung erzielt und verspätete Ausscheidung vermieden (Cohn [743] und Topp [833]). Es ist auffallend, daß der beim Alkoholkatzenjammer geradezu spezifisch wirkende Kaffee zur Bekämpfung der gleichen Nachwirkungen bei

Schlafmitteln kaum erwähnt wird; auch nicht die Anwendung von Atropin, das die Sekretion des Plexus chorioideus einschränkt, dessen Sekretion auf dem Wege der Liquordrucksteigerung wahrscheinlich die Alkoholnachwehen hervorruft (Finkelnburg).

Wenn ein Organ schon vorher geschwächt ist, wird man natürlich die Schlafmittel meiden, die schädliche Einflüsse darauf besitzen, z. B. Chloralhydrat bei Herzkranken und Magendarmkranken, vielleicht auch Nirvanol und Luminal wegen der Exanthemgefahr bei labilem Gefäßsystem. Lokale Wirkungen lassen sich nicht immer vermeiden; man wird tunlichst Applikationswege wählen, die die erkrankten oder empfindlichen Aufnahme- und Ausscheidungsorgane vermeiden lassen — bei Magenkrankheiten rektale oder subkutane Verabreichung, bei trophischen Hautstörungen orale oder rektale — und Schlafmittel wählen, die andere Wege gehen und die erkrankten Organe schonen, wobei jedoch zu bemerken ist, daß kein Fall sicher steht, in dem eine Schädigung durch Vernachlässigung dieses Gesichtspunktes hervorgerufen wurde. Eine verzögerte Veronalausscheidung ist bei einem alten Manne von Fischer und Hoppe festgestellt worden; sie hat zwar zu keinerlei Schädigungen geführt, mahnt aber zur Vorsicht. Ebensowenig ist ein Fall von Schädigung durch Paraldehyd bei Lungenkrankheiten veröffentlicht worden.

Es ist der physiologisch einleuchtende Vorschlag gemacht worden, mit der Schlafmittelverabreichung refracta dosi im Laufe des Nachmittags zu beginnen, damit der Schlaf nicht wie eine Keule auf den Menschen falle. Für eine solche Medikation sind jedenfalls die Mittel ungeeignet, die eine rasch einsetzende und rasch vorübergehende Leistungsminderung zeigen wie das Paraldehyd (Ach [1]) und wie dieses keine sedative Wirkung entfalten; bei Chloral und Sulfonal ist an die Möglichkeit einer Erregung zu denken, bei allen Mitteln mit stärkerer narkotischer Wirkung an eine unerwünscht starke Wirkung. Es bleiben also nur diejenigen Mittel, die eine deutliche beruhigende Wirkung haben und die das Auftreten von Erregungen in der 2. Hälfte des Tages verhindern können. In den meisten Fällen wird man jedoch diese Medikation über den ganzen Tag verteilen, wie es v. Noorden (721) für Basedowkranke und bei Entfettungskuren empfiehlt. Bei dem inversen Schlaftyp der Arteriosklerotiker ist diese Medikation nicht versucht worden; es scheint, daß durch längere Verabreichung starker Schlafmittel am Abend die abendlichen und nächtlichen Erregungszustände sich unterdrücken lassen und bei Besserung des Nachtschlafes der Tagesschlaf allmählich ebenso zurückgeht wie die abendlichen Erregungszustände, so daß auf diese Weise am besten die Schlafstörung sich beheben läßt (Homburger [65]). Bei der Verabfolgung refracta dosi sind oft größere Dosen erforderlich, so daß, wenn es sich um stärkere Schlafmittel handelt, Nebenwirkungen erst recht entstehen können (Trional, Beyer [671 u. 672]). Wenn man auch gegen Nachwirkungen auf diese Weise weitgehend gesichert wäre, so ist man es um so weniger gegen frühzeitiges Erwachen. Die Berechtigung dieses Ratschlages liegt darin, daß man in weitaus den meisten Fällen mit sedativen Maßnahmen — die freilich nicht immer Schlafmittel zu sein brauchen — auskommen kann.

Eine Reihe von Erscheinungen bilden sich erst bei längerem Gebrauch aus, um so schneller, je schlechter die Ausscheidung des betreffenden Mittels ist. Um die Gefahr dieser Kumulation zu vermeiden, ist als einer der ersten

Grundsätze der Wechsel empfohlen worden. Von den stärker wirkenden Mitteln (Trional, Veronal, Luminal, Nirvanol, Chloral) wird im allgemeinen angegeben, daß man sie nicht länger als 3—4 Tage geben soll. In einer Reihe von Fällen wirken gerade diese Mittel noch am nächsten Abend nach, so daß man am 2. oder 3. Tage überhaupt die Medikation aussetzen kann. Es ist dabei zu bemerken, daß diese Nachwirkung am nächsten Abend vorhanden sein kann, auch wenn der Patient sich am Morgen ganz frisch gefühlt hat (Fürbringer [35]). Wagt man es nicht, mit Hilfe dieser Nachwirkung durch suggestiven Einfluß in der nachfolgenden Nacht Schlaf zu erzielen, so darf man dem Patienten keinesfalls erlauben, in späterer Stunde eines dieser stärkeren Mittel zu nehmen. Für die Einnahme in der Nacht selbst eignen sich nur die ganz leichten Mittel, die schnell zerstört werden; sie werden bei einigem Einfluß des Arztes auf seinen Patienten schon vom Nachttisch aus wirken (Erb).

Gegen die Exantheme nach Luminal und Nirvanol ist das Trinken von Kohlensäurewässern empfohlen worden; eine Mitteilung über die Wirksamkeit dieser Maßregel ist nirgends erfolgt.

Um die spezifische Wirkung der Schlafmittel auf bestimmte Organe und Systeme abzuschwächen, sind in Analogie zu den Kombinationsnarkosen Mischungen empfohlen worden. Die Ropiteausche (697) Mischung (Stammlösung: Trional 1,0, Paraldehyd 2,0, Ol. amygd. 15,0 werden in geschlossenem Gefäß geschüttelt; im Wasserbad auf 60° wird die Lösung vollendet; 45,0 von dieser Stammlösung, dazu Muzilago Karragen 90,0, Kirschwasser 15,0, M.D.S. 1 Eßlöffel) enthält 0,3 Trional und 0,6 Paraldehyd, bewirkt also Schlaf mit $^1/_3 + ^1/_5$ der schlaferzeugenden Einzeldosis. Eine Kombination von Trional, Kodein und Phenazetin wurde schon vor 25 Jahren empfohlen, hat aber nicht die Verbreitung gefunden wie die gleiche Kombination mit 0,3 Veronal, die unter dem Namen Somnazetin und Veranazetin in den Handel kam (v. Noorden [721]). Zahlreiche Kombinationen von sehr verschiedenem Werte sind seither fabrikmäßig hergestellt worden. Da sie sich ins Unendliche fortsetzen lassen, sind sie eine Versuchung für die Arzneimittelhersteller, sogenannte „neue Mittel" auf den Markt zu bringen, die meist nur „neue Namen" sind, also das Gedächtnis des Arztes be- und den Beutel des Patienten entlasten.

Gerade weil das Fehlen einer rationellen Schlaftherapie es der Industrie ermöglicht, immer neue Mittel abzusetzen, gilt es für den Arzt besonders auf der Hut zu sein. Auf dem Wiesbadener Kongreß 1914 waren alle Redner darin einig, daß sich der Schlafmittelgebrauch erheblich einschränken lasse. Man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, daß eine Reihe von Ärzten sich durch Gratissendungen von Schlafmitteln zu einem die Grenzen des Nötigen überschreitenden Gebrauche verleiten lassen; der Nutzen liegt dabei ausschließlich auf seiten der Industrie und weder auf seiten des Patienten noch des Arztes. Ganz unverständlich wird diese Handlungsweise, wenn es sich um Mittel handelt, die die Fabrik ohne Angabe der therapeutischen Dosis verschickt, also dem Arzt das Risiko überläßt. Daß solche z. T. hochdifferente Mittel ohne Angabe der Dosis freihändig verkauft werden dürfen, hat sicher viel häufiger, als in der Literatur wiedergegeben ist, zu Schädigungen geführt (Zimmermann [481]). Gegen diese nur durch eine Reform unserer Arzneimittelgesetzgebung zu behebende Veranlassung zu Nebenwirkungen ist der einzelne Arzt natürlich machtlos.

Zuletzt muß noch für das Zustandekommen von Nebenwirkungen einer Erscheinung gedacht werden, die eine Kombination von Ursachen darstellt, wie sie neuerdings von Hesse (57) für die Kalkstickstoffkrankheit experimentell untersucht wurde. Diese mit der Ermüdung und dem Schlaf Ähnlichkeit bietende Krankheit wird durch Zyanamid hervorgerufen bei solchen Individuen, die Alkoholiker sind. Es ist sehr wohl denkbar, daß fortgeschrittene Kenntnis solcher Nebenursachen uns die Vermeidung weiterer Nebenwirkungen lehren wird.

Wirkungsweise und Nebenwirkungen der einzelnen Schlafmittel.

Die Besprechung der Wirkungsweise und Nebenwirkungen erfolgt nicht in alphabetischer Anordnung, sondern, um Wiederholungen zu vermeiden, in bestimmten zusammengehörigen Gruppen. Dazu eignet sich weder die Einteilung nach chemischer Verwandtschaft, noch nach klinischer Indikationsstellung. Die Wirkungsweise steht nicht in so engem Zusammenhang zur chemischen Konstitution, daß es innerhalb einer chemischen Gruppe — wie Faust (29) glaubt — gleichgültig sei, welches Mittel man wähle; so ist die Wirkungsweise von Sulfonal und Trional so verschieden, daß sogar die klinische Indikation nach Klein (78) und Ferguson (30) eine ganz andere ist, abgesehen von den Unterschieden der Toxizität; für Bromural und Neuronal, Veronal und Diogenal gilt ähnliches. Wollte man versuchen, nach der Indikationsstellung einzuteilen, etwa: hysterisch-neurasthenische Beschwerden, Schmerzen, psychische Erregung, motorische Erregung, so würde man in jeder Gruppe Stoffe verschiedener Konstitution vereinigt finden, z. B. bei motorischer Erregung Chloral, Amylenhydrat, Neuronal, Luminal, wobei sich noch der ungeklärte Unterschied ergäbe, daß die ersten beiden nur im Status epilepticus, die anderen hauptsächlich bei chronischem Gebrauch ihre Wirkung entfalten. Unzutreffend ist die oft geäußerte Ansicht, daß die verschiedenen obengenannten Indikationen auf quantitative Unterschiede der Schlafmittel schließen lassen; es handelt sich um qualitative Unterschiede. Die bei schweren Geisteskranken so wirksamen Angehörigen der Veronalgruppe sind z. B. bei Hysterischen in der Regel wirkungslos. Unsere Kenntnis der bei den verschiedenen Indikationsstellungen vorliegenden Erscheinungen sind zu gering, als daß sich hierauf eine scharfe Einteilung aufbauen ließe.

Am zweckmäßigsten ist es, die Wirkungsweise der Einteilung zugrunde zu legen. Von den hier in Betracht kommenden Größen sind Schnelligkeit des Einschlafens und Dauer des Schlafes leicht bestimmbar. Die Bestimmung der Schlaftiefe erfordert jedoch eine schwierige Methodik. Da diese bisher nur beim Paraldehyd angewandt wurde, fehlen exakte Vergleichsunterlagen. Weckbar ist man im künstlichen Schlaf natürlich nach jedem Schlafmittel in richtiger Dosierung. Man kann indirekt Schlüsse auf die Schlaftiefe ziehen aus den Folgen der Einnahme bei Tage, also unter Umständen, unter denen die äußeren Weckreize sehr groß sind. Schließlich kommt noch die Art des Erwachens, ob frei oder benommen, in Betracht.

Nicht alle Kombinationen, die bei einer Einteilung nach diesen Kriterien möglich wären, sind vorhanden; es zeigen sich vielmehr nur drei Haupttypen, die klar umschrieben sind, sowie ein Übergangstyp:

1. Schnelles Einschlafen, kurze Dauer, geringe Intensität, keine Nachwirkung.

2. Schnelles Einschlafen, genügende Dauer und Intensität, keine Nachwirkung.

3. Langsames Einschlafen, genügende Dauer und Intensität, Nachwirkung.

Der Übergangstyp wird durch Substanzen dargestellt, die sich von Stoffen des 3. Typs ableiten und die, da der Schlaf schnell eintritt und Nachwirkungen selten sind, in ihrer Wirkungsweise zwischen den Typen 2 und 3 stehen.

Diese Einteilung ist rein beschreibend. Wir wissen nicht, weshalb die Substanzen der ersten Typen schnell wirken — unter ihnen befinden sich sehr schlecht lösliche —, auch nicht, worin der späte Wirkungseintritt des letzten Typs begründet ist; jedenfalls hängt es nicht nur von den Resorptionsbedingungen ab, da das Veronalnatrium intravenös injiziert auch etwa erst nach einer halben Stunde wirkt (Starkenstein [725]). Die Anschauungen von Baumann und Kast (617) sowie Morro (106), daß die Substanzen erst zerfallen müssen, um wirksam zu werden, ist durch Baum (7) widerlegt; dagegen spricht auch die große Menge unzersetzten Veronals, die im Harne ausgeschieden wird. Es kann sich also nur um Verteilungs- und Verankerungsprozesse handeln, die bei den spät wirkenden Mitteln längere Zeit in Anspruch nehmen. Die kurze Schlafdauer bei den Stoffen des ersten Typs wird gewöhnlich dadurch erklärt, daß hier nur Einschlafhemmungen beseitigt werden. Da jedoch bei erheblicher Überschreitung der therapeutischen Dosen narkoseähnliche Zustände eintreten und in Tierversuchen bei tödlichen Vergiftungen Lungenödem und Bronchopneumonien gefunden werden wie nach anderen Schlafmitteln (Airila [2]), ist ein prinzipieller Unterschied nicht vorhanden. Die kurze Dauer hängt wahrscheinlich mit der schnellen Zerstörung zusammen, die wenigstens für einen Teil dieser Substanzen nachgewiesen ist (Takeda [120]). Freilich werden auch Mittel, die die Wirkungsweise des zweiten Typs besitzen, zerstört, und zwar zum Teil nicht langsamer. Genaue Bestimmungen liegen jedoch nicht vor. Der posthypnotische Effekt beruht offenbar auf langsamer Zerstörung, bzw. Ausscheidung.

Nach den verschiedenen Typen lassen sich die Schlafmittel in vier Gruppen einteilen, von denen die 3. den Übergangstyp darstellt. Als 5. Gruppe seien die Kombinationspräparate angefügt. Es entfallen in die

1. Gruppe: Bromural, Adalin, Diogenal, Aponal, Aleudrin.

2. Gruppe: Paraldehyd, Amylenhydrat, Azetal, Methylal, Hypnon, Urethan, Hedonal.

3. Gruppe: Neuronal, Dormiol, Isopral, Dial, Proponal.

4. Gruppe: Chloralhydrat, Chloralamid und andere Chloralderivate, Sulfonal, Trional, Tetronal. Veronal, Luminal, Nirvanol, Somnifen.

5. Gruppe: Somnazetin, Kodeonal, Didial, Dialazetin, Phenoval, Eglatol.

Zwischen dem schnellen Einschlafen in der 1. und 2. Gruppe besteht ein praktisch wichtiger Unterschied. Die Mittel der 1. Gruppe führen zu einer dem normalen Einschlafen entsprechenden Stimmung; dies ist bei der 2. Gruppe nicht der Fall; vielmehr kann es bei Überdosierung vorkommen, daß der Kranke das Gefühl einer Narkotisierung empfindet, ohne psychisch auf den Schlaf vorbereitet zu sein. Der Kranke hat bei jenen das Gefühl, daß er einschlafen

„kann“, bei diesen, daß er „muß“; daher sind nur die Mittel der 1. Gruppe als Einschlafmittel aufzufassen. Die Stoffe der 3. Gruppe sind in ihrer Einschlafwirkung nicht einheitlich; während die Verwandten des Chlorals einen allmählich sich einstellenden Schlaf bewirken, kann dieser nach den Veronalabkömmlingen dieser Gruppe so gewaltsam eintreten, daß unangenehme Störungen das Einschlafen begleiten. Wenn trotzdem diese Stoffe in einer Einzelgruppe zusammengefaßt sind, so ist dies nicht nur durch die chemische Verwandtschaft mit den in der 4. Gruppe zusammengefaßten Stoffen begründet, sondern sie haben auch das gemeinsam, daß sie gegenüber den ursprünglich bekannten Substanzen in weit geringerer Dosis wirksam sind, und daß sie außerdem in einer praktisch äußerst wichtigen Beziehung übereinstimmen; es ist dies der Mangel an Zuverlässigkeit, d. h. es besteht eine große Abhängigkeit von individuellen Schwankungen nicht nur in bezug auf die Wirkung, sondern auch auf die Nebenwirkungen. Es finden sich zwar in jeder Gruppe mehr oder weniger zuverlässige Mittel, doch die Angehörigen der 3. Gruppe zeigen relativ viel Versager.

Die Zusammenfassung der Kombinationspräparate — Schlafmittel mit Opiumalkaloiden, Antineuralgicis oder beiden — gründet sich auf ihre pharmakologische Eigenart, die die Besprechung in einer gesonderten Gruppe erfordert.

Die gewählte Einteilung befriedigt auch im Hinblick auf die Nebenwirkungen, die an Intensität und Häufigkeit von der 1.—4. Gruppe aufsteigen. In der 1. Gruppe werden sie kaum beobachtet, in der 2. Gruppe beruhen sie meist auf lokalen Reizerscheinungen, die zu Übelkeit und Erbrechen führen; diese Mittel besitzen im Gegensatz zu denen der 1. Gruppe einen mehr oder weniger ausgesprochen schlechten Geschmack, der in geringerem Maße auch dem Chloralhydrat und Isopral noch zukommt. In der 3. und 4. Gruppe treten narkotische Nebenwirkungen stärker hervor und ebenso Wirkungen auf den Kreislauf (Blutdrucksenkung, Exantheme, Blutungen); bei ihnen findet sich eine Verminderung der Leistungsfähigkeit am nächsten Tage.

Die Zahl der Vergiftungen schreitet in gleicher Weise von der 1. zur 4. Gruppe fort. Tödliche Vergiftungen, die sichergestellt sind, kommen nur bei der 4. Gruppe vor. Die Stoffe der 3. sind zu wenig im Gebrauch, als daß sie zu Vergiftungen benutzt worden wären. Die Todesfälle, die den Angehörigen der 2. Gruppe zugeschrieben werden, sind sehr zweifelhaft. Die Stoffe der 1. Gruppe haben trotz häufiger Verwendung noch nie zu tödlichen Vergiftungen geführt. Todesfälle nach therapeutischen Dosen sind nur bei Substanzen der 3. und 4. Gruppe beobachtet.

Während Kumulation nur den Substanzen der 3. und 4. Gruppe eigen ist, tritt eine Abstumpfung gegenüber allen Schlafmitteln ein. Die Kumulation wird meist auf Retention zurückgeführt; Morro (689) wendet dagegen ein, daß Trional trotz seiner kumulativen Erscheinungen nicht retiniert wird; seine Versuche sind nicht nachgeprüft. Die Abstumpfung — der Ausdruck „Gewöhnung“ kann zu Verwechslung mit der Sucht führen — hängt nicht nur mit der erlernten Fähigkeit des Abbaues zusammen, sondern auch mit einer veränderten Empfindlichkeit der Zellen. Bei dem gleichen Mittel können sich verschiedene Organe verschieden verhalten: Abstumpfung gegenüber der Schlafwirkung bei Zunahme der Nebenwirkungen.

Eine statistische Tabelle über die Häufigkeit der Nebenwirkungen und die Häufigkeit der Versager würde ein falsches Bild geben; denn wie die Rosen-

bachschen Untersuchungen zeigen, sind beide in hohem Maße vom suggestiven Einfluß des Arztes abhängig, d. h. die einzelnen Veröffentlichungen sind durchaus nicht gleichwertig und vergleichbar. Da außerdem nur ein Bruchteil aller Schlafmittelverbraucher bekannt ist und da häufig nur die Nebenwirkungen bietenden Fälle ohne Zahlenangabe der Gesamtfälle berichtet werden, würden die harmlosen Schlafmittel, bei denen dies gerade besonders zutrifft, ungerechtfertigt häufig mit Nebenwirkungen vertreten sein.

Für alle bromhaltigen Schlafmittel sei vorweggenommen, daß ihr Bromgehalt viel zu gering ist, höchstens 40%, als daß die schlafmachende Wirkung hierauf zurückgeführt werden könnte; vielmehr wirken diese Stoffe als Molekül. Dagegen kann das aus dem bald zerfallenden Molekül freiwerdende Brom sekundär zu Bromdermatitiden Veranlassung geben bei sehr langem Gebrauch, vielleicht auch zu einer therapeutischen Bromwirkung.

I. Gruppe.

Das Bromural (Monobromisovalerianylharnstoff 0,3—0,6) hat die mildeste Wirkung. Krieger und v. d. Velden (230) drückten dies bei der Einführung mit den Worten aus, daß es sich von allen übrigen Schlafmitteln, die mehr oder weniger eine Narkose hervorrufen, grundsätzlich unterschiede. In der Tat begünstigt es hauptsächlich das Einschlafen; stärkere Schmerzen oder Hustenanfälle während des Schlafes führen zum Erwachen, es kann jedoch durch eine unschädliche Wiederholung der Dosis wieder Schlaf hervorgerufen werden. Die Ausdrucksweise, daß es nicht „mehr oder weniger Narkose" hervorrufe, erscheint zunächst anfechtbar; aber sie wird gerechtfertigt durch den Umstand, daß eine Steigerung der Dosis beim Menschen nicht in praktisch bedeutsamer Weise zu einer Wirkungssteigerung führt. Es ist dies durch eine außerordentlich schnell vor sich gehende Zerstörung des Moleküls erklärlich; die Zerstörung findet hauptsächlich in der Leber statt, im Gehirn nur in geringem Umfange (Takeda [135]). Die Zerstörung geht so schnell vor sich, daß während des größten Teils der Narkose der Gesamtbromgehalt des Gehirns geringer ist als der der Leber (Redonnet [116]). Der Schluß Redonnets, daß deswegen eine besondere Empfindlichkeit des Gehirns vorliege im Gegensatz zu Chloroform und Äther, die ihre höchste Konzentration im Gehirn erreichen, erscheint deswegen nicht zwingend, weil er das ätherlösliche Brom nicht besonders bestimmt hat, sondern zerstörtes und unzerstörtes auf Grund seiner Versuche nicht trennen kann. Vermutlich ist die giftzerstörende Wirkung der Menschenleber noch größer als die der Tiere, da sich wohl bei den Tieren, aber nicht beim Menschen durch Bromural eine Narkose erzielen läßt. Die Tiernarkose bietet die typischen Atem- und Kreislaufveränderungen der übrigen Narkotika (Airila [2]); Erbrechen und Erregungszustände treten jedoch nicht ein (Sollmann und Hatcher [130]). Diese Eigenschaften des Bromurals erklären es, daß beim Menschen keinerlei Nebenwirkungen auftreten, abgesehen von dem sehr seltenen Bromoderm (Barabas [226], Zetlin [235], Giorgio [228a]) und einer einmal beobachteten diuretischen Wirkung bei einem Kranken mit Leberzirrhose (Runck [233]). Für das Bromural sind zahlreiche Nebenindikationen aufgestellt worden, von denen nur die Seekrankheit (Hoffmann [229]) erwähnt sei als schwerste Störung, die in das Bereich seiner Wirksamkeit fallen soll.

Das Adalin (Bromdiäthylazetylharnstoff 0,75—1,5) bestand noch nicht, als Krieger und v. d. Velden die oben zitierte Sonderstellung für das Bromural beanspruchten. Es hat den Bromuralgebrauch stark zurückgedrängt und gilt heute als bestes Einschlafmittel beim Menschen trotz der schlechten Resorptionsbedingungen, die Impens (173) auf Grund seiner Tierversuche annahm. Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teile als anorganisches Brom (Impens [174]). Daß es nicht so harmlos ist wie das Bromural, geht schon aus dem Vorkommen von Vergiftungen hervor. Der Erfolg tritt nicht schneller ein als beim Bromural; es ist eine größere Dosis erforderlich, aber die Wirkung ist intensiver und sicherer, was bei seiner immerhin großen Harmlosigkeit einen erheblichen Vorzug bedeutet. Die Beruhigung ist mit einer gewissen Euphorie verbunden; hierauf gründet sich seine Empfehlung bei Erregungen mit depressiver und ängstlicher Tönung (König [176]), z. B. nach Unfällen und Verwundungen (Burchardt [160]) und bei Katergefühlen nach Exzessen aller Art; in allen diesen Fällen vermag es in der Regel Schlaf herbeizuführen; bei stärkeren Erregungen versagt es jedoch (Hirschfeld [169]), ebenso bei starken motorischen Erregungen (König [176], Hirschfeld [169]), während es bei den leichten Formen motorischer Erregung immerhin wirksamer sein soll als bei halluzinatorischer Erregung. Bei Hysterie ist es wirkungslos (Fröhlich, Lowinsky [179]). Hoppe und Seegers (171) empfahlen es in alkalischer Lösung (Adalin 1,0, nNaOH 8,0, Aq. dest. ad 100,0) und wollen bei rektaler Anwendung sogar Erfolge im Status epilepticus gesehen haben. Auf die Entgegnung von Impens (174), daß das Molekül dabei zerstört wird unter Brom und NH_3-Abscheidung, erfolgte ihrerseits keine Antwort; es hat sich wahrscheinlich um einen Zufallserfolg gehandelt. Als Sedativum wird es in Dosen von 0,3—0,5 verabreicht; vor einer Verabreichung von 1,0 in der Sprechstunde wird von Singer (187) gewarnt. Nach dieser Dosis ist man bei älteren Leuten vor einer unangenehmen Benommenheit am nächsten Tage nicht sicher. Fürbringer (37) beobachtete in seltenen Fällen leichte Benommenheit am Morgen oder am nächsten Nachmittag und quälenden Pruritus, Walter (189) ein Bromoderm. Gregor (43) und Lorenz (178) beobachteten Herzklopfen und Extrasystolen, Gregor stellte experimentell ein Adalinbedürfnis fest. Von besonderen Indikationen seien Kopfschmerzen der Nephritiker (Ebstein [162]) und Augenzittern der Bergleute (Ohm [181]) erwähnt.

Das Aleudrin (Karbaminsäureester des $\alpha\alpha$-Dichlorisopropylalkohols 1,0 bis 3,0) enthält nur zwei Chloratome, woraus eine geringere Schädlichkeit abgeleitet wird (Maas [197]). Nach den Tierversuchen darf es jedoch nicht als so unschädlich angesehen werden, wie es die bisherigen, nur geringen Erfahrungen am Menschen erscheinen lassen. Wenn auch bei Silberfischen die tödliche Dosis das 26fache der narkotischen Wirkung betrug, so ist der Tod eines Hundes an Bronchopneumonie doch ein genügender Hinweis auf eine stärkere gefäßschädigende Wirkung. Die Blutdruckuntersuchungen am Tiere sind nach vorheriger Äthernarkose vorgenommen und also nicht als rein anzusehen (Maas). Systematische Untersuchungen am Menschen liegen nicht vor.

Der Schlaf tritt im Verlauf einer halben Stunde ein; das Erwachen ist frei. Auch bei Schmerzen erweist es sich als wirksam (Johannessohn [196], Burchard [192], Schlehahn [198], Topp [199]). Burchard (192) nennt als schlaferzeugende Dosis 1,0, gab aber beruflich Tätigen 3mal 1,5 am Tage, sei

es zur Beruhigung, sei es zur Schmerzstillung, und hebt hervor, daß die Leistung dabei nicht beeinträchtigt wird. Dies läßt trotz abgeschwächter Wirkung der Schlafmittel am Tage darauf schließen, daß bei der Einschlafwirkung suggestive Momente doch eine erhebliche Wirkung spielen. Bei Schmerzen erzeugt es nach Burchard ein gewisses Objektivierungsgefühl. Es ist auch bei erregten Geisteskranken versucht worden (Becker[190], Flamm [193], Gutowitz[194]), hat sich aber nicht als zuverlässig erwiesen. Brückner (191) in der Goldscheiderschen Klinik fand es nur bei Nervösen wirksam und konnte weder bei Erregten noch bei stärkeren Schmerzen eine deutliche Wirkung feststellen. Nebenwirkungen sind nicht bekannt, auch nicht nach 3,0 (Maas [197], Gutowitz [194]); während Becker (190) angibt, daß man die gleiche Dosis weitergeben muß, fand Gutowitz (194) eine Nachwirkung für die nächste Nacht. Diese würde natürlich einen Nachteil bedeuten bei einem Einschlafmittel. Da wir wirksame und unschädliche Einschlafmittel besitzen, ist für ein chlorhaltiges Einschlafmittel mit der Möglichkeit einer Kreislaufschädigung kein Bedarf vorhanden.

Das Diogenal (Dibrompropyldiäthylbarbitursäure 0,5—1,5) hat sich bei Tierexperimenten und am Menschen als unschädlich erwiesen (Heinz [348]). Schon Heinz empfiehlt es hauptsächlich als Sedativum, da es als Schlafmittel häufig versage; nach Mörchen (351) ist es überhaupt kein Hypnotikum, aber ein vorzügliches Sedativum, so daß bei Neurasthenikern eine Schlafwirkung eintrete. Bei Geisteskranken muß zur Beruhigung 3—4 mal 1,0 gegeben werden (Küstner [350] und Budjoso [347]); bei diesen Dosen ist auch am nächsten Tage noch Müdigkeit nachweisbar. Da es kumuliert, kann man allmählich mit der Dosis heruntergehen. Als Nebenwirkung wird nur Obstipation und gesteigerte Diurese angegeben (Strehlow [352], Küster [350]). Die Nachwirkung, die allein die Verwandtschaft mit der Diäthylbarbitursäure verrät, macht es für die Allgemeinpraxis ungeeignet, während sie in Anstalten unter Umständen einen gewissen Vorteil bedeuten kann.

Das Aponal (Karbaminsäureester des tertiären Amylalkohols 1,0—2,0) ist von Huber (221) als mildes Hypnotikum eingeführt worden. Obwohl es schlechter löslich ist als Amylenhydrat, tritt die Wirkung manchmal schon nach 5 Minuten, meist nach $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde ein. Ein posthypnotischer Effekt ist nach Huber und Ollendorf (223) nicht vorhanden, kommt aber nach Buttermilch (221) schon bei Gaben von 0,5—1,0, wenn auch selten vor. Während es in Tierversuchen weniger erregend zu sein schien als Amylenhydrat (Huber [221]), sind bei Menschen nach 3.0 (Huber) rauschartige Zustände und Bettflucht beobachtet worden. Ein Kranker Herzbergs (220), dem eine Dosis von 4,0 verabreicht war, zeigte diese Erscheinung freilich nicht. Die Simonsteinschen (224) Angaben machen eine Abstumpfung wahrscheinlich. Obwohl Kürbitz (222) mit seinen Erfolgen bei Geisteskranken zufrieden ist, scheint das Mittel nicht brauchbar. Ein schwachwirkendes Mittel mit posthypnotischem Effekt, das mit der notwendigen Steigerung der Dosis zu Erregungszuständen führen kann, stellt keine Bereicherung unseres Arzneischatzes dar. Der posthypnotische Effekt erklärt sich dadurch, daß die tertiären Alkohole im Organismus verhältnismäßig schwer verbrannt werden.

II. Gruppe.

Das Paraldehyd (3,0—5,0! pro dosi, bis 10,0 pro die) wurde von Cervello (20) als erstes nicht chlorhaltiges Schlafmittel eingeführt. In der Praxis wird es in Deutschland wenig, in England mehr benutzt; in psychiatrischen Fällen wird es von Bumke (535) als bestes Schlafmittel 1902 bezeichnet. Dies Urteil schließt fünf wesentliche Vorzüge ein: 1. schnelle Wirkung (5—10 Minuten); 2. genügende Tiefe (etwa Verdreifachung der Nachmittagsschlaftiefe, Michelson [104]); 3. genügende Dauer (7—8 Stunden); 4. Zuverlässigkeit (92% Erfolge Morselli, 90% Langreuter [547], andere 80%); 5. Unschädlichkeit bei längerem Gebrauch. Dazu käme als 6. Vorzug die für die Praxis wichtige Eigenschaft, daß die Leistungsfähigkeit am nächsten Morgen fast nicht beeinträchtigt ist (Gregor [44]).

Die tierexperimentell festgestellte geringe Einwirkung auf Kreislauf und Atmung hat sich am Menschen bestätigt; Stewarts (565a) Herzkranker vertrug 13,6. Bruce (16) fand nach Paraldehyd in der Regel Blutdrucksenkung. bei Fällen mit abnorm niedrigem Blutdruck jedoch eine Steigerung. Nur Rolleston (564) berichtet über einen Kollaps bei Herzdilatation mit Emphysem und Bronchitis. Die Befürchtung Fröhners (538), der bei Pferden Methämoglobinurie, bei Hunden Poikilozytose feststellte, hat sich für die Anwendung am Menschen als grundlos gezeigt. Wieweit die Bedenken Loebs (548), daß bei Menschen arteriosklerotische Veränderungen auftreten könnten, wie er sie in Kaninchenversuchen fand, berechtigt sind, ließe sich nur durch große Versuchsreihen beweisen. Die tierexperimentell gefundene Gewichtsabnahme bei chronischem Gebrauch (Waser [142]) ist nur in einzelnen Fällen von jahrelanger Anwendung hoher Dosen — 40,0 und mehr — oder in Verbindung mit Morphinismus beim Menschen beobachtet worden. Nach therapeutischen Dosen tritt sie auch bei monatelangem Gebrauch nicht ein.

Die Nebenwirkungen beruhen in der Hauptsache auf lokaler Reizung: Aufstoßen, Nausea und Erbrechen, die jedoch sehr selten auftreten (v. Noorden [557], Langreuter [547], Leech [92]), manchmal Stuhlbeschleunigung (Gordon [541]); Gefühl von Trockenheit und Durst werden noch seltener angegeben (Morselli). Während Bumke (535) keine Kontraindikationen kennt, werden von anderen schwere Magen- und Darmstörungen und Kehlkopfgeschwüre als solche angegeben (v. Noorden [557]), wohl auch wegen der lokalen Reizung. Ein Exanthem ist nur einmal beobachtet worden (Sommer [565]). Da das Paraldehyd mit der Atemluft durch die Lungen ausgeschieden wird, findet sich gelegentlich in der Literatur eine Warnung vor der Anwendung bei Lungenkrankheiten. Belege für diese Warnung lassen sich jedoch nicht finden. Goldscheider (46) gab es ohne Schaden bei Pneumonikern, Gordon (541) auch bei Phthisikern. In England erfreut es sich gerade bei Lungenkrankheiten, Bronchitis, Asthma und jeglicher Form von Dyspnoe besonderer Beliebtheit (Mackie [554, 555], Hearder [542], Shoemaker, Mc Gregor [552], Barnes [531a]); bei dieser Indikation war umgekehrt die Ausscheidung durch die Lungen der Grund, der dazu veranlaßte, das Mittel bei derartigen Zuständen anzuwenden. Erwiesen ist freilich nicht, daß das Paraldehyd wegen seiner Ausscheidungsstelle in dieser Beziehung Vorzüge vor anderen Schlafmitteln besitzt.

Da also zu den eingangs aufgeführten Vorzügen des Paraldehyds die Seltenheit und Geringfügigkeit der Nebenwirkung hinzukommt, kann die geringe

Verbreitung nur in äußeren Umständen liegen. Es sind dies der brennende Geschmack und der knoblauchartige Geruch. Zur Verbesserung des Geschmacks kann süßer Tee dienen (Bumke [535]). Wird dieser jedoch zu heiß genommen, so tritt der Geruch stärker hervor. Am besten nimmt man es in körperwarmer Flüssigkeit, — Paraldehyd löst sich bei dieser schlechter als bei Zimmertemperatur — wählt die Verdünnung etwa 5%ig und setzt zur Verbesserung der Löslichkeit noch etwas Alkohol hinzu (Hearder [542]), am besten in Form der Tct. Aurantii als Geschmackskorrigens. Bei rektaler Anwendung ist die doppelte Menge zu nehmen. Schwerer ist der Geruch zu bekämpfen, der der Atemluft manchmal noch am nächsten Tage anhaftet. Doch ist dies nach eigenen Beobachtungen und nach Berichten über Paraldehydvergiftungen (532), bei denen sogar der Geruch fehlen kann, nicht immer der Fall; er scheint bei mehrtägigem Gebrauch häufiger aufzutreten. Der Angabe Kleins (78), daß der Appetit hierdurch verschlechtert wird, stehen andere Angaben über Hebung des Appetits (Benda [533], Peretti [559]) gegenüber. Daß beide Unannehmlichkeiten überwindbar sind, beweist der Umstand, daß es auch bei Damen der Praxis aurea angewandt wurde (Laehr sen. [546]), wozu freilich eine überdurchschnittliche ärztliche Autorität nötig sein mag.

Nach der Einnahme kann eine leichte Kongestion eintreten, manchmal mit Geh- und Spracherschwerung (Mc Gregor [552], Langreuter [547]), was bei der schnellen Wirkung erklärlich ist. Erregung haben Gordon (541), Leech (92) und Bumke (535) nie beobachtet; erzwungen wird der Schlaf bei Tage erst durch Dosen von 4,0—8,0 (Leech [92]), abends genügen meist 3,0; während Klein (78) dem Paraldehyd eine sedative Wirkung abspricht, tritt nach Langreuter (547) Beruhigung auch ohne Schlaf ein. Die Pupillen sollen etwas weniger eng sein als im natürlichen Schlaf. Während einige Autoren (Probst [114]) ziemlich rasche Abstumpfung beobachteten, der man durch Steigerung der Dosis oder besser durch Aussetzen und Wechsel begegnen kann, wird diese Abstumpfung von zwei guten Kennern (Bumke [535] und Gordon [541]) bestritten.

Besonders bewährt hat sich das Paraldehyd bei hysterischen Zuständen, bei seniler Demenz mit Erregung (Bumke), bei denen es vor den stärker wirkenden Barbitursäure- und Sulfonpräparaten den Vorzug verdient, da diese häufiger versagen. Zur Behandlung motorischer Erregungszustände, Eklampsie (Schüller) und Chorea besitzen wir jetzt bessere Mittel; bei Paralysis agitans wurde es wirksam gefunden (Penzoldt [112]). Seine Wirkung bei Strychninvergiftung ist am Menschen noch nicht sichergestellt. Bei den Kopfschmerzen Nierenkranker ist es zwar wirksam (Goodhaart [539]); aber das geschmacklose Adalin ist dort vorzuziehen, wo der Preis keine Rolle spielt (1: 10). Da Gordon im Urin gelegentlich Paraldehyd fand, wandte er es auch bei Blasenbeschwerden an und erzielte dadurch Linderung, eine Indikation, die wohl auch nur gelegentlich in Betracht kommt. Von Jastrowitz (175) wird es beim Hautjucken Ikterischer empfohlen; hiervon wird man schon eher Gebrauch machen, da die anderen Schlafmittel Juckreiz hervorzubringen oder zu verschlimmern pflegen (Becker [8]).

Das in die gleiche chemische Gruppe gehörige Amylenhydrat (2,0—4,0! pro dosi, bis 8,0! pro die) gleicht dem Paraldehyd in Geschmack, Schnelligkeit und Zuverlässigkeit der Wirkung. Bei der Einführung (v. Mering [212])

wurden ihm auf Grund von Tierexperimenten gewisse Vorzüge vor dem Paraldehyd zugesprochen, die sich jedoch weder bei Nachprüfung der Tierexperimente noch bei der klinischen Beobachtung bestätigten. Im Gegenteil sind Rausch und Aufregungszustände bei Tieren und Menschen stärker ausgesprochen als nach Paraldehyd (Harnack und Meyer [206], klinisch: Gürtler [204], Avellis [201], Laves [213] in einem Viertel der Fälle). Die Blutdruckwirkung ist beträchtlicher, die Pulshöhe sinkt beim Menschen (Harnack [206]). Unregelmäßige und verlangsamte Atmung beim Erwachen stellte Vivante an sich selbst fest. Amylenhydrat ruft eine recht erhebliche Temperatursenkung hervor, bis 11° beim Kaninchen; beim Menschen war die Temperatur um 5 Uhr nachmittags um 0,5° niedriger als mittags (Harnack und Meyer [206]). Auch die reizende Wirkung auf die Schleimhaut des Magendarmkanals ist eher größer; es reizt auch den gesunden Magen (Avellis [201]); der Geschmack soll sich auch bei rektaler Anwendung bemerkbar machen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Erregungszustände, seltener Übelsein oder Erbrechen (Brie [203]), starke Schweiße (Scharschmid [217]), bei längerem Gebrauch Appetitmangel und Schwindel (Jastrowitz [75]). Abstumpfung besteht (Willcox [151]).

In zwei Punkten nimmt es eine Sonderstellung ein: Es ist eiweißsparend (Preiser [216]), indem es die Oxydation herabsetzt (Harnack und Remertz [207]) und entfaltet bei gewissen motorischen Erregungszuständen eine besonders kräftige Wirkung. Von Wildermuth (218) und Naecke (214) gegen Epilepsie empfohlen, hat es sich zwar insofern nicht bewährt, als nach Aussetzen des Mittels Unruhe, Verwirrungszustände sowie gehäufte Anfälle auftreten (Umpfenbach [217a]). Nur zur Bekämpfung des Status epilepticus ist es geeignet. Die Einschränkung der Urinmenge bei Diabetes insipidus (Brackmann [202]) hört mit dem Aussetzen auf.

Das verwandte, auch von v. Mering (158) eingeführte Azetal (Äthylidendiäthyläther 10,0—12,0) hat zwar ganz gute Erfolge gegeben, 78% (Langreuter [156]); aber alle späteren Untersucher heben seinen furchtbaren Geschmack und Geruch hervor, so daß man es höchstens Trinkern zumuten könnte (Eickholt [27]); als Nebenwirkungen sind beobachtet: Übelkeit, Brechreiz (Hiller [155]), gastrische Störungen (Brie [203]), posthypnotischer Effekt (Hiller), Benommenheit und Dysurie (Langreuter), ein Exanthem (Leubuscher [157]), Konjunktivitis (Mering [158]).

Das Methylal (Methylendimethyläther 1,0—5,0) hat sich ebensowenig einbürgern können, freilich aus anderen Gründen; es wirkt noch schwächer als Urethan, führt tags nie zu Schlaf; der Nachtschlaf ist kurz; Versager sind häufig (Willcox [151], Leech [92]). Es ist das bestlösliche Mittel dieser Gruppe und wurde auch zu subkutanen Injektionen verwendet.

Das Hypnon (Azetophenon) ist eine ölige Flüssigkeit, von der nach Dujardin-Beaumetz (403) einige Tropfen genügen sollen. Nach Cranston (711) ist es jedoch unzuverlässig in Dosen bis 0,4; nach Hirt (405), Mairet und Comebale (406), Rottenbiller (407) ist es bis zu 60 Tropfen wirkungslos. Es reizt lokal stark, führte zu Kopfschmerzen, Schwindel und Erbrechen (Rottenbiller und Schüder [409]). Nach Seifert (409) dringt der schlechte Geschmack sogar durch Gelatinekapseln.

Das Urethan (1,0—2,0) schien nach den Tierversuchen (Schmiede-

berg [125]) wegen seiner Unschädlichkeit und der Sicherheit der Wirkung ein ideales Schlafmittel. Aber nur die ersten Beobachtungen am Menschen fielen günstig aus. Das Fehlen von Nebenwirkungen bestätigte sich zwar bis auf wenige Ausnahmen, bei denen die Deutung als Nebenwirkung zudem fraglich ist — Erbrechen (Sticker [716], Sieveking [715], Cranston [711]), rauschartige Erscheinungen (Sieveking [715]). Aber es zeigte sich bald, daß beim Erwachsenen auch die Hauptwirkung in der Mehrzahl der Fälle fehlte. Sie ist mit einiger Sicherheit zu erzielen bei Dosen, die zu Trunkenheit führen, ca. 8,0 (Leech [92]). Bei Kindern ist es wirksamer, aber dafür nicht frei von Nebenwirkungen — bedrohliches Erbrechen und starke Gewichtstürze (Eckstein und Rominger [26]). Für Erwachsene wird Appetitmangel und Erbrechen bei längerem Gebrauch von Gordon (713) angegeben.

Das Hedonal (Methylpropylkarbinolurethan 1,0—2,0—5,0) zeigte sich in den Tierversuchen als kräftiges Narkotikum ohne Nebenwirkungen auf Atmung und Kreislauf; nur eine Vermehrung der Harnmenge beim Hunde wurde bemerkt (Dreser [377]). Das Fehlen bedrohlicher Nebenwirkungen bestätigte sich am Menschen; doch entsprach die Wirkungsweise, was Zuverlässigkeit und Stärke anbetrifft, nicht den Erwartungen. Der Wirkungseintritt gleicht dem des Paraldehyds. Wenn es bei Tage eingenommen wird, tritt nach einigen Minuten (Arndt [372]), höchstens nach $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde (Müller [389]) lebhaftes Schlafbedürfnis mit Augenflimmern, Doppelsehen, Schwindel und Unsicherheit ein; ebenso wie beim Paraldehyd in gleichen Dosen (Leech [92]) läßt sich dieses Schlafbedürfnis überwinden. Die Schlafintensität ist jedoch bei den üblichen Dosen erheblich geringer. Es genügen leichte Reize, wie Husten und Schmerzen, um Erwachen herbeizuführen. Die Schlafdauer schwankt zwischen 2 und 9 Stunden (Arndt [372]), 4—9 Stunden (Schüller [396] und Schuster [397]). Das Erwachen ist in der Regel frei. Benedict (379) und de Moor (388) beobachteten Schlafsucht am folgenden Tage bei schwächlichen Patienten, Nawratzki und Arndt (390) bei Alkoholikern einen posthypnotischen Effekt. Sonst wird dieser nur sehr selten angegeben (Ennen [378], Hepner [389], Müller [389]). Erregung und Rauschsymptome sah Müller (389), eine Steigerung der Erregung Wedekind (400). Mit Ausnahme von Schlüter (395), der auch bei Erregung Erfolge sah, werden Versager bei erregten Kranken berichtet (Benedict [374], Crocq [376], Müller [389], Neu [391], Nawratzki und Arndt [390]). Es eignet sich nach dem allgemeinen Urteil nur für leichte Fälle, weshalb von Eulenburg (379) und Raimann (392) Kombination mit anderen Schlafmitteln, von Benedict (374) Kombination mit Antineuralgizis empfohlen wird. Diese Angaben beziehen sich auf die meist üblichen Dosen bis zu 3,0; höhere Dosen sind selten gegeben worden. Daß ihnen eine stärkere Wirkung zuzusprechen ist, geht aus den Erfolgen Schlüters (395) und Haberkants (382) bei Geisteskranken hervor; doch sind höhere Dosen nach den Erfahrungen, die Lederer (385) bei 8,0 machte, nicht empfehlenswert.

Außerdem stehen dem Gebrauch des Hedonals einige Eigenschaften entgegen, die nicht als Nebenwirkungen, sondern als Nebenerscheinungen anzusehen sind: der schlechte Geschmack, das große spezifische Volumen und die geringe Wasserlöslichkeit. Diese erschweren die Einnahme. Kognak und Marsala, die als Lösungsmittel empfohlen sind, kommen heute nicht in Betracht; die Einnahme *in Oblaten* (Hepner [384]) scheitert an dem großen Volumen. Der

unangenehme Geschmack führt in einer Reihe von Fällen zu ausgesprochenem Ekel, der bei längerem Gebrauch sogar ansteigt. Mit den der ganzen Gruppe eigentümlichen Reizerscheinungen im Magen hängt das lästige Aufstoßen zusammen, das gleich nach der Einnahme oder am nächsten Morgen eintreten kann (Nawratzki und Arndt [390], Schüller [396], Müller [389]), ebenso das Erbrechen (Hepner [384], Menz [387], Nawratzki und Arndt [390]). Sonst sind, abgesehen von der diuretischen Wirkung, die übrigens von den meisten Beobachtern nicht gesehen wurde und den Schlaf höchstens bei Neurasthenikern stört (Eulenburg [379], Lenz [386] und Tendlau [398]), Nebenwirkungen nicht beobachtet worden. Nur Borel (zit. 389) erwähnt eine Albuminurie. Eckstein und Rominger (25) empfehlen das Hedonal bei Kindern als unschädliches, freilich nicht absolut sicheres Schlafmittel. Sie beobachteten das Aufstoßen fast stets bei oraler Verabreichung, aber nur einmal bei rektaler, die sich also empfehlen dürfte. Der Vorzug des Hedonals liegt nach ihren Untersuchungen darin, daß es die Atmung weit weniger schädigt als die übrigen Schlafmittel. Immerhin führte es unter 21 Fällen einmal zu einem kurzen Atemstillstand und einmal zu Kollaps und zu Temperaturerniedrigung auf 35,5 ohne Beeinträchtigung der Atmung. Sie stützen ihre Ansicht darauf, daß das Hedonal nie zu der dem Atemstillstand sonst vorangehenden Reizatmung führt, die sie nach anderen Schlafmitteln beobachteten. Nach den Erfahrungen der intravenösen Hedonalnarkose (Fedoroff, Burkhardt [375], Page [393], Upcot und Evans [399]) — 0,75⁰/₀ige Lösung — ist der Schluß nicht berechtigt; denn nach Barrington-Ward (373) ist der plötzlich, ohne warnende Vorboten eintretende Atemstillstand charakteristisch[1]). Todesfälle sind hiernach gerade bei Kindern beobachtet worden, so daß Vorsicht geboten ist. Die intravenöse Narkose unterscheidet sich freilich von der Schlafmittelwirkung dadurch, daß ihr eine sehr lange Nachwirkung zukommt und daß Erregungszustände nicht selten beobachtet werden.

Die geringe Dauer und Tiefe der Narkose erlaubt nicht, das Hedonal den Einschlafmitteln zuzurechnen; es fehlt ihm die diesen eigentümliche sedative Wirkung. Der Wirkungseintritt stimmt zu den Mitteln der 2. Gruppe, ebenso die Möglichkeit einer Narkose am Menschen. Es ist als ein wegen seiner schwachen Wirkung wenig brauchbares Mitglied der Paraldehydgruppe anzusehen.

III. Gruppe.

Das Neuronal (Bromdiäthylazetamid 0,5—2,0) teilt mit den bisher genannten Mitteln 1. den schlechten Geschmack, 2. den schnellen Schlafeintritt — Willcox (151a) spricht von einer sleeplike intoxikation —, der also nichts mit dem allmählichen Einschlafen der chemischen Verwandten Adalin und Bromural gemein hat. 3. das Fehlen stärkerer Nebenwirkungen insonderheit solcher, die den Kreislauf betreffen (Fuchs und Schultze [487]).

Die häufigste Nebenwirkung ist Übelkeit und Erbrechen (Schulze [491], Euler [486], Becker [482], Stroux [494], Rixen [490], Siebert [493], Seige [492], Heinicke [489]). Dieses hängt vermutlich mit dem menthol-

[1]) Anm. bei Korrektur. Obwohl Eckstein und Rominger einen ähnlichen Fall beobachteten, und in etwa 10⁰/₀ ihrer Fälle schwere Störungen auftraten, nennt Rominger das Hedonal „nahezu ungefährlich“ (Klinische Wochenschrift 1922. S. 1952).

artigen Geschmack zusammen; durch Nachtrinken warmen Wassers läßt sich dieser Reiz günstig beeinflussen. Gelegentlich tritt eine Pulsbeschleunigung auf (Stroux [494], Seige [492]), die aber das Allgemeinbefinden nicht beeinträchtigt. Von Hauterscheinungen wurde nur einmal eine Urtikaria beobachtet (Schulze [49]). Die bedrohlichste Erscheinung, die eingetreten ist, war Apathie und Somnolenz bei einem Schwertuberkulösen (Bleibtreu [483]); denn bei dem schweren dysenterie-ähnlichen Darmleiden, an dem ein Kranker Weifenbachs (495) starb, handelte es sich um eine kleine Hausepidemie; die Albuminurie soll nach Aussetzen besser geworden sein.

Das Neuronal hat nicht nur eine sedative Wirkung (menstruelle Störungen, Rixen [490]; klimakterische Beschwerden, Seige [492]), sondern eine erhebliche narkotische Wirkung, die seine Anwendung bei Erregungszuständen psychischer und motorischer Art ermöglicht. Vor Einführung des Luminals ist es bei Chorea minor und Epilepsie im Gebrauch gewesen (Bumke [484], Stroux [494], Bleibtreu [483]). Nur Gerlach (488) sah keinen Erfolg. Ein posthypnotischer Effekt wird gelegentlich beobachtet. Es können sogar Gehstörungen auftreten (Euler [486]). Die Leistungsfähigkeit am nächsten Morgen ist deutlich herabgesetzt, aber weniger stark als beim Veronal (Gregor [47]); es wird also besser bei Patienten, die ihrem Berufe nachgehen, vermieden. Vom Veronal und anderen ähnlich wirkenden Mitteln unterscheidet es sich vorteilhaft dadurch, daß von einer Steigerung über 2,0 eine Erhöhung der Wirkung nicht zu erwarten ist. Dementsprechend sind auch bei höheren als therapeutischen Gaben keine bedrohlichen Erscheinungen bekannt geworden. Als Nachteil des Neuronals wird die individuelle Schwankung seiner Wirkung angegeben. Seige (492) sah Versager bei seniler Demenz. Nach Bumke (484) stehen ausgezeichnete Erfolge ungeklärten Versagern gegenüber. Während von Heinike, Euler und Stroux eine Abnahme der Wirkung gefunden wurde, wird dies von Ziehen (153) und Seige (492) bestritten. In den Fällen, in denen das Veronal versagt und in denen es heute üblich ist, das Luminal anzuwenden, wird auch das Neuronal angebracht sein. Es steht dem Luminal an Zuverlässigkeit nicht nach und hat vor ihm die schnelle Wirkung voraus, die für einen Kranken, der schon einen Versager erlebt hat, nicht nur eine Annehmlichkeit bedeutet, sondern auch das Aufkommen einer Erregung durch langes Warten verhindert.

Das Proponal (Dipropylbarbitursäure 0,3—0,5), als Pulver oder besser in heißem Wasser verabreicht, zeigt eine beträchtlich andere Wirkungsweise als das verwandte Veronal, was gegenüber der üblichen Darstellung hervorgehoben werden muß: schneller Wirkungseintritt in 10—15 Minuten (Lilienfeld); der posthypnotische Effekt fehlt nach Römheld (578) und soll nach Kalischer (575), Stiefler (580) und Bumke (572) geringer sein; eine Abstumpfung bei längerem Gebrauch wird allgemein angegeben, sie tritt nach Mörchen (577) schon am dritten Tage auf. Nicht völlige Übereinstimmung herrscht über Zuverlässigkeit und Schlafdauer. Nur Ziehen (153) hält es für zuverlässig, Gregor (45) und Ehrke (573) sahen viele Versager. Die Schlaftiefe soll nach Lilienfeld (576) größer sein als beim Veronal; nach Ehrke (573) gelingt es jedoch nur in etwas mehr als der Hälfte der Fälle genügend langen Schlaf zu erzielen. Der Wirkungseintritt kann von Angst und Schwindel begleitet sein, sogar Sturz und Verletzungen sind beobachtet nach 0,15 (Ehrke [573]). Über

Erbrechen ist nur einmal berichtet (Schirbach [579]), über Erythem zweimal (Ehrke [513]). Bedenklicher sind Verwirrungs- und Erregungszustände (Mörchen [577]) und schwere Kollapszustände (Gregor [45], Mörchen [577]), die auf den geringen Abstand der hypnotischen und toxischen Dosis zurückzuführen sind. Die Blutdrucksenkung ist recht beträchtlich (Gregor [43]); Arhythmie und Pulsbeschleunigung sah Mörchen (577); Kreislaufwirkung und Erregungszustände treten besonders bei alten Leuten auf. Die ursprüngliche Warnung v. Merings (574) hat sich also bestätigt: das Proponal ist als ein unzuverlässiges Drastikum anzusehen, für das kein Bedürfnis vorliegt.

Das Dial (Diallylbarbitursäure 0,1—0,15) soll in $^3/_4$—1 Stunde (Castaldi [334]) zu tiefem Schlaf führen (Fröhlich [337]) und keinen merklichen posthypnotischen Effekt bewirken.

Pharmakologisch wurde es im Fabriklaboratorium Ciba untersucht und mit folgenden Angaben lanciert: 1. leichter zersetzlich im Organismus als Veronal, 2. schneller ausgeschieden, 3. deshalb nachwirkungsfrei, 4. gleiche therapeutische Breite wie Veronal. Kam Castaldi schon auf Grund experimenteller und klinischer Beobachtungen zu dem Schlusse, daß das Mittel keine Vorzüge besitze, so hat der Beirat der amerikanischen Ärztegesellschaft (333) bei der Nachuntersuchung der Fabrikangaben festgestellt, daß sie in sämtlichen vier Punkten unzutreffend sind. Die Angaben über klinische Wirkung stehen zum Teil in einer auffallenden Übereinstimmung mit den tierexperimentell gefundenen, jetzt als unrichtig erwiesenen Angaben der Fabrik, in einer Weise, wie sich sonst Erfahrungen an Tier und Menschen nie decken. Außer den oben schon gemachten Angaben über die Wirkungsweise wird berichtet, daß das Mittel nicht kumuliert und keine Nebenwirkungen hat (Juliusberger [340]). Ein Doktor A. M. (331) geht so weit, dem Bromural und Adalin eine von niemand sonst beobachtete Depressionswirkung am nächsten Morgen anzudichten, um das Dial gegenüber diesen Mitteln herauszustreichen. Benommenheit und Schwindel wurde von Fürbringer (35) und Fröhlich (337), Arbeitsunlust von Mayer (342) beobachtet. Hirschfeld (338) sah eine protrahierte Wirkung, die es zu der von Juliusberger (340/341) empfohlenen Anwendung als Sedativum ungeeignet macht. Schmidt (344) sah in etwa 8% der Fälle Erbrechen und so starken Tremor, daß die Kranken gefüttert werden mußten. Nach Hirschfeld (338), Castaldi (334) und Zülchauer (346) ist die Abstumpfung erheblich. Zülchauer mußte schon nach 8 Tagen die Dosis auf 0,3 erhöhen. Christoffel (335), der 0,3 bei Geisteskranken verabreichte, beobachtete lallende Sprache, taumelnden Gang, Ataxie und positiven Romberg. Ein Patient fiel aus dem Bett. Einen posthypnotischen Effekt beobachtete er in einer Reihe von Fällen. Er erwähnt, daß wegen der nach etwas höheren Dosen (0,7) auftretenden Visionen und Schwebegefühle das Dial sich eines gewissen Rufes in der Halbwelt erfreut. Dieser kann es auch ruhig überlassen werden; denn wenn auch Fürbringer sich anerkennend äußert — aber, wie er selbst sagt, vielleicht befangen dadurch, daß das Mittel ihm persönlich gut bekam —, so ist bei den meisten von unbefangenen Beobachtern abgegebenen Urteilen eine die Daseinsberechtigung des Dials beweisende Eigenschaft in der Literatur nicht zu finden. Auch die Ärzte, deren Neuerungsdrang durch die irreführende Reklame nicht gedämpft wird, werden wohl stutzen, wenn sie bei Juliusberger, einem warmen Fürsprecher

des Dials, lesen, wie oft die Kombination mit anderen Schlafmitteln und mit Opiumalkaloiden sich als notwendig herausstellte. Die Tatsache, daß die Fabrik selbst mehrere verstärkte Kombinationspräparate auf den Markt brachte, spricht in gleicher Weise für eine Verbesserungsbedürftigkeit des Präparates. Da kein Grund vorliegt, mehr vom Dial zu halten als die Fabrik, ist das Dial als zum mindesten entbehrlich anzusehen.

Das Isopral (Trichlorisopropylalkohol 0,5—1,0) ist eingeführt worden als harmloses Mittel der Chloralgruppe (Impens [67]); die entsprechende Reklameangabe ist von Sollmann und Hättcher (130) auf Grund exakter Nachprüfung der Impenschen Experimente als „in verbrecherischer Weise irreführend" bezeichnet worden. Nachdem es eine Zeitlang vom Markt zurückgezogen war, ist es jetzt wieder im Handel und erscheint gewissermaßen als neues Mittel; in der neuesten Auflage von Penzoldts „Klinischer Arzneibehandlung" (112) kann sich der Arzt nicht über die Wirkung orientieren. Wie Dial und Proponal nicht dem chemisch verwandten Veronal in der Wirkungsweise verwandt sind, so auch nicht das Isopral dem Chloralhydrat. Der Schlaf tritt schnell ein, ist nicht besonders tief (Raimann [422]), nicht von langer Dauer, nach Urstein (426) bei Geisteskranken nur 3—5 Stunden. Tags eingenommen, ohne Wissen, führt es den Schlaf nicht zwangsweise herbei (Muthmann [419] und Urstein [426]). Abstumpfung wurde von Urstein zwar selten gesehen, von Ransohoff (427) jedoch schon am zweiten Tage. Die beruhigende Wirkung ist gering. Nach Muthmann (419) ist sie gar nicht vorhanden. Widersprechende Angaben, z. B. ob das Einschlafen von einer Euphorie (Kreß [416]) begleitet ist oder nicht (Ransohoff [427]), sind bei kaum einem anderen Mittel so häufig und wohl einer starken individuellen Empfindlichkeitsschwankung zuzuschreiben. Aus ihr erklärt sich sowohl die erhebliche Unzuverlässigkeit (Klatt [415], Ehrke [410], als die Schwierigkeit, das Mittel richtig zu dosieren. Wassermeier (427b) fand z. B. 0,5 wirkungslos; nach 1,0 trat Schwindel auf. Allein durch diese Unzuverlässigkeit ist das ablehnende Urteil Ziehens (153) gerechtfertigt.

Dazu kommen jedoch noch eine Reihe von Nebenerscheinungen und Nebenwirkungen. Geschmack und Geruch sind unangenehm. Der Geschmack kann noch am nächsten Tage lästig sein. Aufstoßen, Sodbrennen (Wassermeier [427a], Pisarski [421]), Brennen im Magen (Muthmann [419]), Leibschmerzen (Wassermeier [427a]) treten recht häufig auf. Der posthypnotische Effekt besteht meist nur in Kopfschmerzen (Raimann [422], v. Szentkiralyi [424], Tausck [425]). Pisarski (421) beobachtete ihn in der Hälfte der Fälle. Rauschähnliche Zustände kommen auch vor (v. Szentkiralyi Pisarski) und unangenehm starker Schweißausbruch (Pisarski), zum Teil freilich nach höheren Dosen als 1,0. Starke Erniedrigung der Körpertemperatur bis 35,2 stellten Muthmann (419) und Pisarski (421) fest. Über die Gefahren für das Herz hat sich eine lebhafte Kontroverse entsponnen. Muthmann fand eine Pulsverlangsamung um 26%, also stärker als nach Chloral (Klewitz [81]). Pisarski (421) sah häufig Pulsbeschleunigung; nach Eschle (412) ist das Einschlafen bei Herzkranken mit unangenehmen Sensationen verknüpft. Mendel und Klatt (415) sahen Schädigungen. Nach Ransohoff (427), Wassermeier (427a) und Peters (420) wird es jedoch von Herzkranken vertragen. Da die herzschädigende Wirkung des Chloralhydrats sich erst auf Grund seiner ungeheuren Verbreitung feststellen ließ, wird man bei einem so launischen

Mittel wie dem Isopral vorsichtig sein. Nach einer therapeutischen Dosis von 1,0 ist bei einem jungen Manne mit Skoliose der Tod eingetreten, als dessen Ursache sich eine Darmblutung fand [L. (416a)]. Bei der rektalen Anwendung zur Operationsvorbereitung (0,1 pro kg Körpergewicht) sah Kleinschmidt (415a) sowohl Versager als bedrohliche Erscheinungen von seiten der Atmung und des Kreislaufs, beides in erheblichen Prozentsätzen, darunter einen Todesfall.

Somit ist Isopral ein unzuverlässiges, nicht selten zu unangenehmen Nebenerscheinungen führendes, wenn nicht gefährliches Mittel, für das als Schlafmittel keinerlei Bedürfnis besteht; erst recht nicht wird man es bei Chorea, Epilepsie, Tic (Wassermeier [427b]), Krampfwehen (Dünnwald [410]) anwenden. Es besitzt keinerlei Vorzüge. Als Kuriosum sei die perkutane Verabreichung erwähnt — Ol. Ricini, Alk. abs. āā 10,0, Isoprali 30,0 (Förster [413]). Versager in $^2/_3$ der Fälle und posthypnotischer Effekt selbst, wenn der Schlaf ausblieb, befriedigten den Autor, was einen charakteristischen Schluß auf die Zuverlässigkeit der Wirkung bei oraler Zufuhr zuläßt.

Das Dormiol (Amylenchloral 0,5—2,0) wurde in die Praxis eingeführt (Fuchs und Koch [355]), weil man auf Grund seiner geringeren Löslichkeit eine zwar langsamere aber längerdauernde Wirkung als von Chloral erhoffte und so Schädigungen durch plötzliche Einschwemmung zu vermeiden dachte. Überraschenderweise führte es aber schneller Schlaf herbei als Chloral, nämlich in $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde, etwas langsamer, wenn es in den teuren Kapseln verordnet wird, oder in Öl, wie es eine Zeitlang üblich war. Auch zur rektalen Anwendung ist es geeignet. Fuchs (355) stellte in Tierexperimenten eine geringere Giftigkeit gegenüber dem Chloral fest; es traten keine Krämpfe auf, die Temperaturerniedrigung war geringer. Beides konnte Meltzer (359) nicht bestätigen. Er konnte sich auf Grund seiner Versuche nicht entscheiden, ob dem Dormiol klinische Vorzüge zuzuschreiben seien. Dies ist jedoch zweifellos der Fall, da Herzschädigungen nicht bekannt geworden sind (Tendlau [366]). Die Vorzüge vor dem Chloral sind wohl dadurch erklärlich, daß Dormiol schon absolut in etwas geringeren Dosen den Schlaf herbeiführt, und daß von der nötigen Dosis nur $^2/_3$ auf Chloralhydrat kommen. Es ist nicht als entgiftetes Chloralhydrat anzusehen, da es sich einerseits durch den schnellen Wirkungseintritt, andererseits dadurch vom Chloralhydrat unterscheidet, daß es bei Tage nur sedativ wirkt, und daß bis zu Gaben von 2,0 freies Erwachen erfolgt (Meltzer). Nur Lapinski (358) und Klein (78) beobachteten einen posthypnotischen Effekt. Nebenwirkungen wurden von den meisten Autoren nicht gesehen; Kongestionen zum Kopf, Ohrensausen, Erbrechen, Magendarmkatarrh und Juckreiz sind selten (Pollitz [363], Sommer [365], Klein [78]). Insofern verdient es entschieden den Vorzug vor dem Isopral, hat jedoch mit diesem den Nachteil geringer Zuverlässigkeit gemein. Die Angaben über Zahl der Versager schwanken, ohne daß sich ein Grund dafür finden ließe. Peters (362) sah in 48% der Fälle mehr oder weniger tiefen Schlaf, Sommer (365) guten Erfolg in 41%, Versager in 20%, Meltzer Erfolg in 75% bei Männern und 80% bei Frauen. Während Nola (361) bei langem Gebrauch — 5 Monate lang 3,0 täglich — keine Schädigung sah, gibt Klein (78) an, daß Appetitmangel und schlechtes Aussehen vorkommen; durch Abwechslung mit anderen Mitteln läßt sich dies wohl vermeiden. Die Einschränkung phthisischer Nachtschweiße kommt ihm wie anderen Schlafmitteln zu. Bei Bekämpfung des Status

epilepticus hat es sich bewährt; Hoppe (356) empfiehlt 3,0 in $^1/_2$ l lauwarmen Wassers rektal; im übrigen vermag es die Epilepsie nicht zu beeinflussen. Im ganzen ist es als gutes Schlafmittel anzusehen, das sich zur Abwechslung mit anderen Schlafmitteln eignet (Stintzing, Ziehen [153]).

IV. Gruppe.

Das Chloralhydrat (1,0—2,0! pro dosi, bis 6,0! pro die) ist nach jubelnder Aufnahme in Mißkredit geraten; die ungeheure Verbreitung — Produktion eine halbe Tonne pro Woche (Liebig [268]), Einfuhr in England in $1^1/_2$ Jahren eine Schlafdosis für jeden Einwohner (Richardson [281]) — ermöglichte es, bald schädliche Wirkungen zu beobachten. Wenn auch zunächst bedrohliche Erscheinungen, Magendarmblutungen von Jastrowitz (261), Todesfälle von Liebreich (269), auf gleichzeitig bestehende Krankheiten zurückgeführt wurden, so erhoben sich doch nach $1^1/_2$ Jahren schon viele Warnungsstimmen (Richardson [281], Browne [244], Smith [284]). Diese vermehrten sich noch, als der Chloralgebrauch in Irrenanstalten als „chemische Zwangsjacke" zu gehäuftem Auftreten von Chloralmarasmus — Abmagerung, livide Gesichtsfarbe, rote Augenlider — geführt hatte. Es ist zweifellos in der Verurteilung noch mehr, als im Lob über das Ziel hinausgeschossen worden. Die Nachteile des Chloralhydrats sind: 1. Kreislaufwirkung, 2. Eiweißzerfall, 3. Magendarmreizung. Die letzten beiden genügen, um längeren Gebrauch zu kontraindizieren, obwohl Fälle bekannt sind, in denen jahrelang Chloralhydrat ohne Schaden, sogar von alten Herren, vertragen wurde (Eulenburg [250], Goldscheider [46]). Die Kreislaufwirkung setzt sich aus einer Herz- und Gefäßschädigung zusammen. Die Herzschädigung wird von Gunn (259) auf Grund seiner Tierexperimente, von Glaus (257) auf Grund jahrelanger Erfahrung an Herzkranken neuerdings bestritten; er wendet es mit Ausnahme ganz schwerer Fälle mit Vorliebe bei Herzkranken an. Der erste bedrohliche Zustand wurde von Fuller (253) bei einem Nierenkranken beobachtet. Da bei diesen, ebenso wie bei manchen Herzkranken und den Arteriosklerotikern, also den Kranken, bei denen die Chloralhydratgefahr als groß gilt, auch eine Schädigung des peripheren Kreislaufs besteht, ist es wohl möglich, daß der Gefäßschädigung in praxi eine größere Bedeutung zukommt als der Herzschädigung, und sie für die beobachteten Kollapse verantwortlich zu machen ist. Es besteht jedoch kein Zweifel, daß außerdem eine direkte Herzschädigung vorkommt; dafür sprechen Sektionsbefunde (Bornträger [242]) und die bei anderen Mitteln nicht beobachteten plötzlichen Todesfälle (u. a. Browne [244], Stüler [285]). Todesfälle nach intravenöser Injektion (z. B. Mayet [273]) sind nicht erstaunlich. Daß die Herzgefahr oft übertrieben wird, lehrt ein Fall von jahrelangem Chloralmißbrauch durch eine Herzkranke (Birch [241]). Nach Richardson (281) soll die Kollapsgefahr nach mehrmaliger Verabreichung stärker sein; er deutet dies als Steigerung der Empfindlichkeit; eine durch die vorangegangenen Dosen gesetzte Herzschädigung käme als Ursache in Frage. Das Gefühl der Engbrüstigkeit (Kirn [263] und Gellhorn [256]) hängt wohl auch mit der Herzschädigung zusammen. Viel häufiger sind jedenfalls vasomotorische Störungen; angefangen mit der Gesichtsröte, die auch wochenlang nach dem Aussetzen bei Mahlzeiten noch auftritt (Schüle [283], Browne [244]) und die kosmetisch von blassen jungen Damen ausgenutzt wurde, bis zu Ödemen, Exanthemen und

Urtikaria (Chapmann [245], Gregor [250] u. a.); auch in dieser Beziehung scheinen Apoplektiker besonders empfindlich zu sein (Browne [244]). Es sind nicht nur hämorrhagische Exantheme beobachtet worden, sondern auch Blutungen (Croft [246]), die bei einem Hämophilen bedrohlich waren (Model [274]). Auf die Kreislaufwirkung sind wohl auch die trophischen Störungen zurückzuführen: Ulzerationen in der Umgebung der Fingernägel (Smith [284]), Haarausfall (Kirn [263]), Dekubitus, Aphthen im Munde, Ulzerationen der Zunge, während Schwellung der Epiglottis (Curschmann [247], Kirn [263]) auch durch lokale Reizung bedingt sein kann. Eine Parotitis sah Chapman (245). Zur Vermeidung der häufigsten Störungen (Konjunktivitis und Magenstörung) ist von Urtel (286) die sehr schmerzhafte subkutane Injektion empfohlen worden; bei gleichzeitiger Morphiuminjektion beobachtete Reimer (275) häufig Dekubitus in der Nähe der Gelenke. Vor dieser Kombination ist zu warnen (Aufrecht [238], Straub [133]). Von seiten des Verdauungskanals kommen alle möglichen Störungen vor; auffallend ist der mit Abmagerung einhergehende Heißhunger; Leberschädigungen (Geill [255] und Arndt [239]) und multiple Magengeschwüre (Arndt [239]) sind beobachtet worden.

Das Chloralhydrat führt vor dem Schlafeintritt zu einer Betäubung (Drasche [248]); der Schlaf tritt meist nach einer Stunde ein, unter Umständen aber auch später, erst nach 5 Stunden (Jastrowitz [261]) oder am nächsten Morgen (Leech [92]). Statt des Schlafes oder im Schlafe können Erregungszustände eintreten (Fischer [251], Dunlop [249]), bei alten Leuten häufiger als bei jungen (Munro [276]). Ein posthypnotischer Effekt zeigt sich höchst selten; der Schlaf ist in der zweiten Nacht häufig besser als in der ersten. Schon bestehende Erregungszustände können eine Steigerung erfahren (Rehm [278], Fürstner [254]).

Abgesehen von seiner Herzwirkung hat das Chloralhydrat dieselben Eigenschaften wie die übrigen Glieder der Gruppe. Da aber auch die gemeinsamen Eigenschaften, soweit sie in Nebenwirkungen zutage treten, beim Chloralhydrat stärker ausgeprägt sind, so findet es heute nur noch wenig Verwendung, es sei denn bei Eklampsie und im Status epilepticus. In der Sicherheit der Wirkung bei motorischen Erregungszuständen scheint es anderen Mitteln überlegen. Die Anwendung bei Hämoptoe (Pal [277]), weil die Blutdrucksenkung günstig sei, hat wenig Verbreitung gefunden; Rosenbach (280) sah guten Erfolg bei dyspeptischen Störungen von Neurasthenikern (0,1—0,2).

Als nebenwirkungsfreier Ersatz wurde das Chloralamid (Chloralum formamidatum 2,0—4,0 pro dosi, bis 8,0! pro die) eingeführt. Die Ameisensäure sollte durch Erregung des Vasomotorenzentrums die Gefäßparalyse aufheben (v. Mering [301], Kny [294]). Langaard (295, 296), Mairet und Bosc (298), Gordon (290) kamen, unabhängig voneinander, in Tierexperimenten zu dem Schluß, daß in dieser Beziehung kein Unterschied gegenüber dem Chloralhydrat besteht. Klinisch kamen Paterson (302) und Robinson (307) zum gleichen Ergebnis. Nach Bradburys (14a) Versuchen ist die Blutdrucksenkung bei intravenöser Injektion gleich, bei oraler Zufuhr geringer; danach läge sein Vorzug in der langsameren Resorption. Die Wirkungsweise ist im wesentlichen unverändert (Zeit und Intensität). Klinisch tritt als wichtigster Unterschied eine größere Anzahl von Versagern auf (Umpfenbach [309], Alt [288], Hagemann und Strauß [291], Robinson [307] bis zur Hälfte der Fälle). Erst 3,0 führen

zwangsweise den Schlaf herbei (Reichmann [306]). Schwindel und Erregung vor dem Einschlafen sind nicht selten (Halacz [293], Wefers [310]); es sind Bettflucht (Robinson [307]), Krämpfe (Naecke [214]), sogar Delirien (Halacz [293], Paterson [302]) beobachtet; die Erregungszustände können bei alten Leuten statt der erhofften Schlafwirkung die ganze Nacht andauern (Robinson [307]). Die Magendarmreizung (Nausea, Erbrechen) ist nach Halacz (293), Robinson (307), Peiper (304), Wefers (310) häufiger als bei Chloralhydrat, von Gordon (290) jedoch nie beobachtet. Kopfschmerzen am anderen Morgen, Katzenjammer und Schwindel sind ebenfalls recht häufig (Alt [288] in $^3/_8$ der Fälle, Peabody [303]). Ein weiterer Unterschied gegenüber dem Chloralhydrat besteht darin, daß es bei Geisteskranken unwirksam ist (Penzoldt [112]); Marandon de Montyel (300) sah akute Verschlimmerung und unerwartet schnell eintretenden Tod bei 11 von 13 Paralytikern. Halacz (293) sah Schleimhautentzündung, Umpfenbach (309) und Pye Smith (305) ein fieberhaftes Exanthem, Main (297) bei einem alten Manne wiederholt Nasenbluten, Manchot (299) Glykosurie bei Alkoholdeliranten. Wenn gegenüber den im allgemeinen ungünstig lautenden Urteilen — ernste Nebenwirkungen, viele Versager — Ziehen (153) und Penzoldt (112) sowie Seifert (308) mit dem Chloralamid zufrieden sind, so kann das nur auf geeigneter Auswahl der Fälle und besserer Dosierung beruhen. Da wir noch eine Reihe anderer Schlafmittel besitzen, ist für jeden, der nicht die Kunst der Arzneibehandlung in dem Maße wie die letztgenannten Autoren besitzt, das Chloralamid als entbehrlich anzusehen. Die Todesfälle von Hale White (352) sind nicht eindeutig.

Die Chloralose (Anhydroglykochloral) wurde von Heffter dargestellt, von Richet und Hanriot (319) als entgiftetes Chloral in die Praxis eingeführt. Nach Richet und Hanriot steigert es den Blutdruck (318). Sie fanden 0,9 gut wirkend und frei von Nebenwirkungen, wogegen Bardet und Poulet (316) schon nach erheblich geringeren Dosen — 0,2 bis 0,35 — Zittern und Dyspnoe, Herzen (314) ein schweres Koma, Rendu (317) und Poulet (316) Krämpfe, Cresantiges und Muselin sogar Todesfälle sahen. Hascoves (315), der einzige sich lobend aussprechende Nachuntersucher, warnt vor großen Dosen und mehrtägiger Verabreichung; er sah Versager besonders bei alten Leuten. Nach Fränkel sind die Krämpfe durch Verunreinigung mit Parachloralose bedingt. Douty (313) sah nach 5,0 bei gutem Puls schwere Atemstörungen; künstliche Atmung war notwendig.

Das Ural (Chloralurethan) ist ebenfalls unzuverlässig (Leech [92]). Lobend äußert sich nur Poppi (582); das gleiche gilt vom Somnal, der alkoholischen Lösung des Urals (?). Es versagt häufig, fast in der Hälfte der Fälle und führt besonders bei Fieberkranken zu Erregung (Robinson [583]).

Vom Hypnal (Chloralantipyrin 1,0—2,0), eingeführt von Filehne (401), sind schädliche Wirkungen nicht bekannt. Es gibt wirkungslose Choralantipyrinverbindungen (412); aber auch die beste scheint nur die Wirkung von stark abgeschwächtem Chloral zu besitzen. Nach Willcox (151) hat es viele Versager, nach Ehrke (847) 33%.

Das Viferral (ein Polychloral 1,0—2,0) hat nach Witthauer und Gärtner (846), Mackh (848) keine schädlichen Nebenwirkungen; wegen seines Geschmacks muß es in Oblaten gegeben werden. Es scheint nur bei nervösen Störungen wirksam zu sein; 20% Versager und Schlafunterbrechungen sah

Ehrke (847) bei Geisteskranken; er beobachtete Reizerscheinungen am Magendarmkanal.

Im ganzen ist über die Chloralhydratabkömmlinge zu sagen, daß die Entgiftung entweder nicht stark genug abgenommen hat, als daß sich ihre Bevorzugung vor dem Chloral rechtfertigen ließe, oder daß die Wirksamkeit selbst so stark herabgemindert ist, daß sie als Ersatz des Chloralhydrats nicht in Betracht kommen (Viferral, Hypnal und Ural); für die Chloralose gilt auch das von Willcox über das Ural abgegebene Urteil, daß die toxischen Erscheinungen stärker sind als die hypnotischen und der Kombination nur die Nachteile, aber nicht die Vorteile der Komponenten anhaften.

Das Sulfonal (Diäthylsulfondimethylmethan 1,0—2,0! pro dosi, bis 4,0! pro die), von Kast (614—617) eingeführt, erzwingt bei Tage ohne Wissen des Einnehmenden den Schlaf in einer Dosis von 2,0; abends genügen häufig geringere Dosen, die den Schlaf in 1—2 Stunden herbeiführen. Feine Verteilung des Schlafmittels in Flüssigkeit soll nach Kast (617 und 618) den Schlafeintritt beschleunigen. Die meisten Nachuntersucher konnten dies nicht bestätigen (Knoblauch [621]). Die Intensität des Schlafes ist genügend, ebenso die Dauer; recht häufig sind Müdigkeit und Kopfschmerz noch in den Morgenstunden vorhanden. Auch hierauf ist die Flüssigkeitsmenge, in der das Sulfonal verabreicht wird, beim Menschen nicht immer von deutlichem Einfluß. Nur wenige Autoren berichten über ein Nachlassen des posthypnotischen Effektes bei dieser Verabreichung (Gilbert [604]). Beim Hunde liegen die Verhältnisse anders; Kast (615) konnte nach 6 Stunden nur noch Spuren von Sulfonal in 40% des Gesamtblutes nachweisen. Die von Kast (614 und 615) hervorgehobenen Vorzüge des Sulfonals, Geschmacklosigkeit und Unschädlichkeit für den Kreislauf — genaue Untersuchung mit Gastachometrie — haben sich bestätigt. Ein bei einem Angina-pectoris-Kranken beobachteter bedrohlicher Anfall (Schmey [648]) ist als zufällig anzusehen; denn Rosenbach (643) empfiehlt es geradezu bei Angina pectoris. Sonst beobachtete nur noch Lovegrove (624) einmal eine Zyanose und Joachim (613) einen Erregungszustand mit Luftknappheit bei einem älteren Manne mit Mitralinsuffizienz nach mehrtägigem Gebrauch. Ein Kollaps und ein Todesfall von Mc Phedran (625) sind nur angeführt, nicht näher beschrieben, also auf ihre Beweiskraft nicht nachzuprüfen. Alle übrigen Untersucher heben die Unschädlichkeit für Herzkranke hervor (Verhogen [658], Ott [632], Matthes). Freilich soll es nach Schwalbe (653), Ewald (600) und Kisch (618a) bei Herzkranken nicht wirksam sein. Der geringe Einfluß auf den Kreislauf bringt es mit sich, daß das Sulfonal im Gegensatz zum Chloral sich bei Typhus bewährt hat (Kast, Knox Bond [622]). Die vasomotorischen Erscheinungen sind relativ gering; daß sie nicht ganz fehlen, beweisen die Exantheme (Whatley [662], Schotten [649, 650], Vorster [659], Merkel [626] und Engelmann [599]); die von den beiden letzten Autoren beobachteten Exantheme waren symmetrisch. Die Besonderheiten des einen Schottenschen Falles lagen im Übergreifen auf die Glans penis und auf die Mundhöhle, hier mit blutigen Borken. Dekubitus wurde von Schäffer (646) beobachtet, Ödem der Augenlider von Schultze (701). Als Gefäßwirkung ist wohl auch die von Kisch (618a) beobachtete 10stündige Aphasie aufzufassen. Auch weisen die therapeutischen Erfolge bei Migräne (Richardson [639], West [661]) auf eine Gefäßwirkung hin. Die Einschränkung der Bronchial-

sekretion (Rosin [649]) wurde von Matthes und Ewald (600) nicht bestätigt. Über die Wirkung bei organischen Leiden und Schmerzen äußern sich die meisten Autoren skeptisch (Raymond [638] und Kisch [618a]); doch sahen andere gerade bei Meningitis gute Erfolge (Power [635]). Eine Lungenblutung sah Schedtler (647) nach langem Sulfonalgebrauch bei einer Frau, die vorher keine Lungenerscheinungen geboten hatte, gleichzeitig mit Exanthem, Zyanose und epileptischen Krämpfen; Tuberkelbazillen wurden nachgewiesen.

Besitzt das Sulfonal also vor dem Chloral die Vorzüge der Geschmacklosigkeit und der geringen Kreislaufschädigung, sowie des Fehlens der schädlichen Stoffwechselwirkung (Schaumann [124]), so haften ihm doch noch eine Reihe von Nachteilen an: 1. die spät eintretende Wirkung ist ihm in noch höherem Maße als dem Chloralhydrat eigen; Fälle von Wirkungseintritt am nächsten Tage beschrieb Lovegrove (624), 2. ist die erregende Wirkung manchmal sehr ausgesprochen (Hagemann und Strauß [291], Sutherland [655], Walters [660] bei Apoplektikern, Kingsbury [618], Knoblauch [621], Schwalbe [653], Perregaux [633]); Pollution nach 10jähriger Pause bei einem darüber beunruhigten alten Herrn beobachtete Kisch (618a), 3. ist die Wirkung bei alten Leuten unerwünscht stark (Ewald [600], Kisch [618a], Walters [660]).

Als Nebenwirkungen sind zu nennen: 1. Erbrechen und Durchfälle (Ott [632], Locajano [628], Jastrowitz [612], Rabbas [637], Knoblauch [621]). 2. Viel häufiger und bedenklicher ist die Nachwirkung am nächsten Morgen, die in leichten Fällen nur als Müdigkeit, Kopfschmerzen, Augenflimmern oder Unfähigkeit zu feinen Bewegungen wie Nähen (Perregaux [633]), in schweren Fällen als Schwindel, Ataxie, Gehstörung und Verwirrungszustand auftritt (Ott[632], Perregaux[633], Richardson [639], Smith [654], Schwalbe[653]. Diese Störungen sind so häufig, daß trotz der erwähnten Vorzüge Umpfenbach (657) bei Geisteskranken keinen Vorteil vor dem Chloral anerkennt; in den anfangs üblichen großen Dosen 4,0—8,0, die sich auf psychiatrische Abteilungen als notwendig erwiesen, nannte es Marandon de Montyel „Pas un medicament, mais un poison". Späterhin wurde es von psychiatrischer Seite nur noch als Sedativum, nicht als Hypnotikum angesprochen (Klein [78]), offenbar weil es in unschädlichen Dosen die Schlafwirkung oft vermissen läßt; auch der späte Eintritt des Schlafes mag zu dieser Indikationsstellung geführt haben. Präziser wäre es wohl zu sagen, daß die Schlafwirkung unzuverlässig, die beruhigende Wirkung dagegen zuverlässig ist. Bei längerem Gebrauch treten diese Nachwirkungen entsprechend der schlechten Ausscheidung (Goldstein [605], Morro [689]) noch mehr hervor, und zwar sowohl die Erregung (Joachim [613]), als die ataktischen Störungen.

Die gefürchtetste Nebenwirkung des Sulfonals ist die sog. Hämatoporphyrinurie (Breßlauer [595]), eine Bezeichnung, die aus der Zeit stammt, in der der Unterschied zwischen Hämatoporphyrin und Urinporphyrin, die beide das gleiche Spektrum haben, noch nicht bekannt war (Fischer [32]). Kast (617) hatte in seinen Tierversuchen auf Blutveränderungen geachtet, aber keine gefunden, sondern nur Blutungen in die Glomeruli bei Hunden festgestellt. Später erhielt Neubauer (108) eine Porphyrinurie bei Kaninchen nach Sulfonalfütterung, und Dittrich (24) konnte Methämoglobinbildung am Hundeblut in vitro, aber nicht in vivo feststellen. Schäffer (646) und Müller (628) behaupten, daß

die Porphyrinurie mit mehr oder weniger großer Anämie verbunden sei; Garrod bestreitet, daß sie von Blutzerfall begleitet sei. Das Vergiftungsbild setzt sich aus Magendarm-, Nieren- und Nervensymptomen zusammen; es beginnt meist mit starken Leibschmerzen in der Nabelgegend oder mit Obstipation; der Harn sieht in typischen Fällen burgunderrot aus, doch kann er auch bei Porphyringehalt hell sein. Der Nachweis erfolgt spektroskopisch oder besser an weißen Mäusen (Hausmann [55]). Ehe der Harn die charakteristische Färbung zeigt. soll diese in Hemden aus Pflanzenfasern bemerkbar sein (Müller [628]). Außer dem Porphyrin ist ein Farbstoff mit anderen Spektrallinien gefunden (Quincke [115]). Ist der Beginn mit Ataxie und Sprachstörungen auch seltener, so sollte doch bei stärkeren Erscheinungen dieser Art das Sulfonal gleich ausgesetzt werden. In schweren Fällen bilden sich motorische und sensible Lähmungserscheinungen aus, entweder auf Degeneration der Vorder- und Hinterhörner oder auf der peripherer Nerven beruhend. Der Tod pflegt unter Fieber und Herzschwäche oder dem Bild aszendierender Lähmung einzutreten. Anurie, Albuminurie, Zylindrurie sind häufiger, Pigmentationen seltener beobachtet (Müller [628]). Von den 48 bekannten Fällen, in denen Porphyrin nachgewiesen ist, ist das Ende in über 50% tödlich gewesen; häufig fehlen leider die Angaben über den Ausgang. Nach verhältnismäßig geringem Gebrauch ist der tödliche Verlauf in den Fällen Fränkel (602) — 1,5 10 Tage lang — Schulz (652) — 16 × 1,0 in einem Monat — Erbslöh (598) 2 × 2,0 in 4 Tagen Abstand — eingetreten, während andererseits 218,0 in 84 Tagen, 1500,0 in 6 Jahren (Dietrich) vertragen wurden. Wenn auch die meisten Fälle erst nach erheblich längerem Gebrauch aufgetreten sind, so lehren doch diese, daß man selbst bei vorsichtiger Dosierung nicht sicher geht. Als Vorsichtsmaßregeln sind einzuhalten: Verabreichung für 2—3 Tage, dann ebensolange aussetzen; Sorge für regelmäßigen Stuhlgang, Alkalitherapie spätestens bei Beginn der Erscheinungen (Müller [628]). Die Porphyrinausscheidung geht daraufhin jedenfalls zurück. v. Noorden (690) empfiehlt Verdunklung des Krankenzimmers. Besondere Vorsicht ist bei Frauen geboten, da das Verhältnis der Geschlechter unter den Vergiftungsfällen etwa 10:1 ist (das Geschlecht ist leider nicht immer angegeben); Personen in schlechtem Ernährungszustand sind gefährdet.

Eine Kontraindikation gegen Sulfonal besteht zwar höchstens bei Nierenkranken wegen schlechter Ausscheidung. Der späte Wirkungseintritt, die starke Nachwirkung und die Gefahren des chronischen Gebrauchs sind jedoch erhebliche Nachteile, die besonders heute, wo wir zuverlässigere Mittel haben, gegen die Verwendung des Sulfonals sprechen.

Das Trional (Diäthylsulfonmethyläthylmethan 1,0—2,0! pro dosi, bis 4,0! pro die) wird im Arzneibuch merkwürdigerweise Methylsulfonal genannt, obwohl eine der Methylgruppen des Sulfonals durch eine Äthylgruppe ersetzt ist. Das Trional zeigt die Nachteile des Sulfonals in ganz erheblich geringerem Grade. Der Wirkungseintritt ist entsprechend der besseren Löslichkeit schneller, der posthypnotische Effekt infolge der besseren Ausscheidung — mit dem Tage des Aussetzens (Morro [689]) — bedeutend schwächer, die Gefahr bei chronischem Gebrauch bedeutend geringer. Es sind 21 chronische Vergiftungen bekannt, Porphyrin wurde 9mal nachgewiesen, der Quinckesche Farbstoff einmal (Vogel [707]), tief dunkelroter Urin ist einmal angegeben (Reinicke [694]).

Vielleicht kommt noch hinzu ein Fall von Stockton (zit. 678a), bei dem die aszendierende Paralyse möglicherweise durch kleine Trionaldosen hervorgerufen wurde, und ein Fall von Thomas-Binoth (706) (oft als zwei verschiedene zitiert), in dem die auffallend geringe Dosis von 1,0 an 3 Tagen genommen zu Porphyrinurie, Paresen, Krämpfen und Halluzinationen führte und am 17. Tage der Tod durch Bronchopneumonie eintrat; die Patientin will wohl Schlafmittel, aber weder Sulfonal noch Trional vorher genommen haben. In einem dritten Falle von Ogden (692) trat bei einer Diphtherierekonvaleszentin nach 2mal 1,0 Porphyrin im Urin auf, sowie Erbrechen, Durchfälle und Anästhesie der unteren Körperhälfte mit unfreiwilligem Abgang von Stuhl und Urin. Die drei letzten Fälle, von denen der eine (692) nicht als Trionalvergiftung veröffentlicht ist, sind auffallend durch die äußerst geringen Dosen, die zu schwerer Vergiftung geführt haben. Da das Trional im allgemeinen weniger leicht zur Porphyrinurie führt als Sulfonal und diese stets milder zu verlaufen pflegt, so stehen diese Fälle im Widerspruch zu den sonstigen Erfahrungen. Die Vermutung, daß in diesen Fällen doch schon früher Sulfonal- bzw. Trianolgebrauch vorgelegen hat, ist deshalb nicht von der Hand zu weisen. Von den Vergiftungen verliefen fünf tödlich (Schultze [701], Geill [677], Rüdy [698a], Rosenfeld [698], Putnam [678a]), also eine Mortalität, die erheblich unter der des Sulfonals liegt. In den tödlichen Fällen von Herting (680) und Rogers (642) war auch Sulfonal lange Zeit verabreicht worden. In den zur Heilung gelangten Fällen von Berger (669) und Gierlich (677a) bestand gleichzeitig Morphinismus.

Die erste Angabe, daß beim Menschen wie beim Tiere kleinere Dosen von Trional genügten als von Sulfonal, traf insofern nicht zu, als Dosen unter 1,0 beim Menschen unwirksam sind (Barth und Rumpel [668]); zweifellos ist jedoch die hypnotische Wirkung stärker als die gleicher Mengen Sulfonals. Eine Zeitlang wurden sehr hohe Dosen verabreicht —4,0; diese hatten eine erhebliche Nachwirkung in etwa 6% der Fälle zur Folge (Schäfer [699], Schultze [700], Böttiger [672]). Sie bestand meist in Eingenommenheit des Kopfes und leichtem Schwindel, selten in Schwanken und Ohrensausen (Horvath [680] und Schäfer [699]). Die Verabreichung refracta dosi ist unzuverlässig (Klein [78], Svetlin [704]). Sie war eine Zeitlang in Irrenanstalten üblich (Böttiger [672], Schultze [701]). Beyer (669—670) warnt vor ihr. Er sah nur bei dieser Applikationsart üble Folgen wie Erbrechen und Zyanose. Berücksichtigt man nur die Veröffentlichungen, in denen Dosen bis höchstens 2,0 auf einmal am Tage verabreicht wurden, so ist die Zahl der Nebenwirkungen äußerst gering (Svetlin [709], Obersteiner [691], Beyer [669, 670], Klein [78]). Gastrointestinale Störungen — Erbrechen, Durchfälle — sind äußerst selten (Böttiger [672], Mattison, Schäfer [699]). Der Einfluß auf den Kreislauf ist gering. Beim Einschlafen eintretende Blutdrucksenkung, die das Erwachen überdauerte, wurde von Kornfeld (85a) festgestellt. Nur Römert (695) sah einen Kollaps bei einem Emphysematiker; Koppers (683) berichtet von einer Schädigung bei einem Herzfehler. Exantheme werden von Willcox (151) erwähnt, Stomatitis und Aphthen von Klein (78). Eine erregende Wirkung statt der Beruhigung sahen Kämpfer (682) und Weyert (709); dieser bei einem erblich belasteten Manne mit frischer Lues; es trat Verwirrtheit

mit retrograder Amnesie ein; Kämpfer konnte in einem Falle durch Verringerung der Dosis Schlaf erzielen.

Die Art des Schlafeintritts ist von Hänel (50) analysiert worden. Die Muskeltätigkeit leidet nicht. Schultzes (701) Kranke konnten nach 2,0 morgens im Felde arbeiten. Geistige Ermüdungserscheinungen treten jedoch auf; so schlief Hitzig (628) im Selbstversuch ein. Diese Ermüdung kann noch am nächsten Abend nachgewiesen werden (Hänel). Dies erklärt den besseren Schlaf in der zweiten Nacht und die Möglichkeit, für diese eine geringere Dosis zu verabreichen. Diese Wirkung für die nächste Nacht kann nach Morro (689) jedoch nicht auf Retention zurückgeführt werden, da das Trional nicht retiniert wird.

Das Trional bewährt sich sowohl bei nervösen Störungen als bei Geisteskrankheiten; nur bei Delirium tremens pflegt es zu versagen (Köster [684]). Die von Braune (673), Peters (692a), Burghof (673) bei Epilepsie erreichten Erfolge haben nicht zur Nachahmung angereizt. Peters selbst beobachtete nach Aussetzen Verschlechterung. Obwohl es sich bei der länger durchgeführten Verabreichung um Frauen handelte, trat in keinem Falle eine Vergiftung ein. Interessant sind die Versuche von Wolff (710), Psychosen (Manie und Dementia praecox) in einer durch Trional hervorgerufenen Dauernarkose — zuerst 2,0, später 1,0, im ganzen etwa 25,0 in 14 Tagen — zu beeinflussen; Sondenfütterung war nötig. Der Autor glaubt Dauerheilung erzielt zu haben. Erbrechen trat gelegentlich auf; das Erwachen war von deprimierter oder reizbarer Stimmung begleitet.

Die einzigen Bedenken gegen das Trional entspringen der bei chronischem Gebrauch bestehenden Vergiftungsgefahr. Während Braune (673) diese sehr gering einschätzt — ein Paralytiker vertrug 631,0 in $11^1/_2$ Monaten — rät Pilcz (693), nach 1—3wöchigem Gebrauch auszusetzen. Im übrigen wird man die bei der Sulfonalporphyrinurie angegebenen Vorsichtsmaßregeln treffen. Bei schlechtem Allgemeinzustand ist wie bei allen Schlafmitteln Vorsicht geboten; Rosenfeld (698) wies diese klinische Erfahrung auch tierexperimentell nach. Spitzer (703) sah eine langdauernde Bewußtlosigkeit ohne sonstige Störungen bei einem heruntergekommenen Tuberkulösen. Ein Vorzug des Trionals besteht darin, daß selbst bei erheblicher Überschreitung der therapeutischen Dosis kein Todesfall vorgekommen ist. Auf eine Umfrage, die v. Mering (688) bei einer großen Reihe namhafter Kliniker veranstaltete (1897), trafen von allen Seiten rühmende Antworten ein. Im Trional ist große Zuverlässigkeit — 75—89% sogar bei Geisteskranken (Schultze [701], Schäfer [699], Klein [78], Böttiger [672]) — mit geringen Nebenwirkungen vereinigt. In dieser Beziehung wird es von Veronal vielleicht noch etwas übertroffen; dem Veronal fehlt zudem die Gefahr der Porphyrinurie; dafür sind bei ihm schon in therapeutischen Dosen mehr bedrohliche Zustände eingetreten als beim Trional. Ebenso ist beim Trional die erregende Wirkung seltener, von der das Veronal manchmal begleitet ist. Auch Störungen bei alten Leuten sind wohl nach Veronal, aber nicht nach Trional bekannt. Die Verdrängung des etwa gleichwertigen Trional durch das Veronal ist wahrscheinlich durch den höheren Preis des Trional verursacht.

Das Tetronal (Diäthylsulfondiäthylmethan 1,0—2,0! pro dosi, bis 4,0 pro die) stellt keine weitere Verbesserung des Sulfonals dar. Es wirkt schnell,

aber nicht anhaltend. Die Urteile über seine Wirksamkeit widersprechen sich (Horvath [681], Garnier). Erbrechen und Appetitlosigkeit sind als Nebenwirkungen beobachtet (Schultze [700]). Es hat sich nicht eingebürgert.

Das Veronal (Diäthylbarbitursäure 0,5—0,75! pro dosi, bis 1,5 pro die) ist der beliebteste Repräsentant dieser Schlafmittelgruppe. Die oft als wirksam angegebene Dosis von 0,25 führt nur in jenen Fällen Schlaf herbei, in denen auch Saccharum dies vermag (Berent [731]). Schlaf wird auch am Tage bei unwissentlicher Einnahme von 0,5 meist, 0,75 stets erzielt (Berent [731]). Er tritt nach $^1/_2$—1 Stunde ein, wenn man die Tabletten aufgeschwemmt in heißer Flüssigkeit verabreicht. Milch ist als Vehikel zu vermeiden, weil das in ihr sich bildende Natriumsalz laugig schmeckt. Leicht unangenehm ist, wenigstens manchen Patienten, auch der Geschmack der Säure. Der Schlaf ist von genügender Tiefe und Dauer. Bei der Verabreichung in Flüssigkeit wird die sonst nicht seltene Nachwirkung am nächsten Morgen, die durch verspätete Resorption erklärt wird, erheblich eingeschränkt. Selbstversuche von Topp(833), der zuerst das Veronal als Pulver, dann auf den Rat Cohns (743) in Aufschwemmung einnahm, beweisen dies. Wieweit in den Veröffentlichungen, die über posthypnotische Effekte berichten, diese Vorsichtsmaßregel getroffen war, ist leider meist nicht angegeben. Bei dem hohen Prozentsatz von Nachwirkungen, 10—100%, den Mendel und Kron (799), Pisarski (853) und Abraham (726) erhielten, sind sicher zu hohe Dosen zu lange gebraucht worden. Bei den schlechten Erfolgen Abrahams, die Paralytiker betrafen — Schwindel und lallende Sprache — kann man außerdem an die noch schlechteren Erfahrungen von Marandon de Montyel (300) mit Chloralamid an gleichen Kranken denken. Der posthypnotische Effekt zeigt sich zweifellos auch bei Einhaltung der Vorsichtsmaßregeln (Davids [745], Fürbringer [35], Klausner [784], Klieneberger [785], Poly [814], Oppenheim [807]). Fürbringer (35) macht auf eine mit der Nachwirkung für die nächste Nacht zusammenhängende, sich am nächsten Nachmittag schon unangenehm bemerkbar machende Müdigkeit aufmerksam, während der Kopf morgens frei sein kann. Dies ist ein deutlicher Beweis dafür, daß die Wirksamkeit des Mittels auch von jeweiligen körperlichen Zuständen abhängig ist. Es wäre unrichtig, die zahlreichen anderen Autoren, die über Nachwirkungen berichten, aufzuzählen, da wahrscheinlich die Medikation bei ihren Fällen Schuld trägt.

Die Nebenwirkungen lassen sich zum großen Teil auf die Beeinflussung des Kreislaufes zurückführen. Exantheme sind nicht ganz selten. Es sind beobachtet leichte Schwellung und Rötung, zirkumskripte Erytheme, masern- und scharlachähnliche Exantheme und bullöse Ausschläge (Davids [745], Lilienfeld [794], Würth [841], Bourilhet [737], Jordan [783a], v. Kaan [784], Klausner [785], Luther [797], Kreß [789], Jakobsen [782], House [778], Wolters [842], Richter und Steiner [820], Steinitz [830], Schmidt [824], Ormsby [806], Kuhn, Pernet [811], Schneider [826], Fenger-Just [zit. 842], Michel-Reimann [zit. 842], Majerus [516]). Eine Reihe dieser Fälle sind durch zu hohe Dosis oder durch zu langen Gebrauch hervorgerufen. Die Angabe von Schmidt (824), daß er beim Verbrauch von 3 kg ein Exanthem beobachtet hat, dürfte vielleicht ein richtiges Bild der Häufigkeit geben. Mit der Gefäßwirkung hängt offenbar zusammen, daß bei alten Leuten verschiedentlich unangenehme Erscheinungen beobachtet wurden: bei zwei älteren Frauen leichte

Hemiplegien am nächsten Morgen (Naughton [804]), Unsicherheit der Wirkung bei Arteriosklerotikern (Goldscheider [46], Jakobäus); Homburger (779) war freilich mit seinen Erfolgen im Siechenheim zufrieden. Blutungen sind selten beschrieben. Topp fand Erythrozyten im Urin (833), Alter (727) blutige Stühle bei einer alten Frau nach 1,0. Alter sah auch eine Lungenblutung bei einer schwer tuberkulösen Frau. In einem Falle trat bei einer 54jährigen Epileptikerin auf 1,0 am nächsten Morgen zeitweise Cheyne-Stokessches Atmen bei gutem Puls ein, sowie wässerige und blutige Durchfälle, was an die von Jacobj (74) mit der Veronalwirkung verglichenen Arsenwirkung erinnert. Die Frau starb an Lungenödem. Vermutlich beruht der Tod einer kurz vor der Entbindung stehenden Frau, die in zwei Tagen 4,0 — also zuviel — erhielt, ebenfalls auf einem besonders empfindlichen Gefäßsystem. Die Frau wurde komatös, die Wehen hörten auf; als sie am zweiten Tage wieder kamen, war jede Wehe von tiefer Zyanose begleitet; nach Öffnung des Muttermundes wurde ein totes Kind geholt, die Frau selbst starb am vierten Tage (Parsons [810]). Pulsirregularität beobachteten Davids (745) (1,0), Senator (827) (2 mal 1,0 in einer Stunde Abstand), Präkordialangst Alter (727) (1,0) und Senator (827), dieser in gehäuften Anfällen. Klinisch gehört die Schädigung des Herzens in Übereinstimmung mit Jacobjs Tierexperimenten zu den Seltenheiten. Gregor (43) stellte eine Blutdrucksenkung in der Hälfte der Fälle fest.

Weit seltenere Nebenwirkungen sind Magendarmerscheinungen, die zum guten Teil wohl auf Dosierungsfehlern beruhen (v. Husen [780], Fischer, Rosenfeld [819]). Darmparalyse sah Klausner (785), Durchfälle Michel-Reimann (788), Neufeld. Albuminurie wurde nur von Topp (833) beobachtet; Klausner (784) hatte gerade Scharlach überstanden. Doppelsehen und andere leichte Sehstörungen sind von Oppenheim (807), Klieneberger (786) und Bourilhet (737) beobachtet, Beklemmungsgefühl und Luftknappheit von Fürbringer (35) und Topp (833), lästige Schweiße von Mendel und Kron (799). Bedenklicher sind die gelegentlich auftretenden Erregungszustände; Wolters (842) sah unruhigen Schlaf nach 0,5, Alter (727), Hampke (770) und Senator (827) nach etwas höheren Dosen; v. Husens (780) Patienten lärmten, fielen zu Boden und krochen auf allen Vieren.

Im ganzen fallen die Nebenwirkungen zahlenmäßig nicht ins Gewicht, wenn man den ungeheuren Veronalgebrauch bedenkt. Idiosynkrasien sind selten; im allgemeinen ist das Veronal zuverlässig und genügend stark wirksam, so daß es für den praktischen Arzt das ideale Mittel darstellt. Immerhin lehren die oben angeführten Fälle, daß dicht über der Maximaldosis liegende Gaben recht bedrohliche Zustände herbeiführen können. Zu den beiden erwähnten Todesfällen kommt noch ein dritter, in dem die Maximaldosis nicht überschritten wurde. Eine sehr geschwächte Frau erhielt innerhalb 36 Stunden 3,0; 10 Stunden später trat der Tod ein durch Lungenödem (Friedel [760]).

Bei längerem Gebrauch ist zweimal Porphyrinurie beschrieben. Im Falle Martin (798) bekam eine Frau, die gelegentlich 1,0 nahm, auf 5,0 nach kurzem Schlaf einen Erregungszustand; ohne irgendwelche bedrohlichen Erscheinungen bestand Porphyrinurie. Die Kranke genas, ebenso wie die Kranke Dobrschanskis (798), die etwa ein halbes Jahr lang täglich 0,5 Malonal, ein jetzt nicht mehr auf dem Markte erscheinendes Diäthylbarbitursäurepräparat, genommen hatte. Sie war anämisch geworden und stark abgemagert; auch hier bestanden

keine sonstigen Störungen. Da in einem Fall eine zu große Dosis, im anderen ein offenbar minderwertiges Präparat — es erzeugte starke ataktische Störungen (Dobrschanski) — genommen worden war, ist nach therapeutischen Gaben der guten Präparate Porphyrinurie nicht zu befürchten. Bei längerem Gebrauch treten jedoch die ataktischen Störungen stärker hervor infolge von Kumulation. Da die Ausscheidung bei alten Leuten erheblich schlechter ist, so ist bei ihnen besondere Vorsicht am Platze. Erwähnt sei, daß ein literarisch tätiger Arzt von 80 Jahren ohne schädliche Nebenwirkungen in 3 Jahren 422,0 einnahm; zuletzt nahm er 126,0 in 43 Einzeldosen, also durchschnittlich 3,0 pro dosi (Grißlich [776]). Man kann also bei Erschöpfung anderer Mittel auch bei alten Leuten einen Versuch machen. Doch ist es vorsichtiger, zuerst andere Mittel anzuwenden. Eine schnelle Abschwächung der Wirkung wird nur selten angegeben (Berent [731], Hampke [770], Jolowitz [783]); daß sie vorkommen kann, lehren die Fälle von Veronalismus, bei dem recht hohe Tagesdosen nicht zu akuten Erscheinungen führen. Andererseits sind jedoch auch Fälle angeführt, in denen relativ unschädliche Dosen bei Personen, die entweder gelegentlich oder regelmäßig Veronal nehmen, schwerere Erscheinungen machen sollen. Ein Beweis für diese Empfindlichkeitssteigerung läßt sich aus der Literatur nicht entnehmen. Der Fall Dick (747) — eine 40jährige Frau erwacht 72 Stunden nach 2,2 Veronal mit Sprach- und Sehstörungen — spricht nur für eine große, beweist aber keine gesteigerte Empfindlichkeit. In den Fällen Husemann (779a) und Krauß (787a) ist die letzte zum Tode führende Dosis unbekannt. Ebensowenig kann man irgendwelche Schlüsse ziehen, wenn bei Veronalisten plötzlich akute Erscheinungen auftreten; denn ihre Vorräte sind unbekannt, und die auf ihre Angaben sich gründende Kenntnis der schuldigen Dosis ist nicht sicher genug begründet. Russel und Parker (822) suchten bei einem tödlich verlaufenen Falle aus der im Urin wiedergefundenen Veronalmenge die eingenommene Dosis zu errechnen (3,5). Diese Berechnung ist wegen der starken Schwankung der Ausscheidungsverhältnisse und der Ungenauigkeit der Methodik (Handorf [51]) nicht einwandfrei. Befunde, die zur Annahme einer Empfindlichkeitssteigerung zwingen, liegen nicht vor; ihre Existenz ist möglich, aber zur Erklärung der Erscheinung genügt die nachweisbare Kumulation.

Kontraindikationen bestehen nach allgemeinem Urteil nicht. Doch ist bei Arteriosklerose und Schrumpfniere Vorsicht am Platze (Straub, Majerus [516], Gregor [45]), vielleicht auch bei labilem Gefäßsystem wegen der freilich geringen Exanthemgefahr. Vorsicht in diesen Fällen wird man um so leichter üben, als gerade bei Arteriosklerotikern und Vasomotorikern die Sicherheit der Wirkung nicht groß ist. Die Mängel dieses guten Mittels sind 1. die freilich seltene Gefäßreaktion; 2. die posthypnotische, zum mindesten leistungsbeeinträchtigende Wirkung (Gregor [44]); 3. Möglichkeit des Mißbrauchs bei Psychopathen, sei es zu akuter, sei es zu chronischer Vergiftung. Es bewährt sich ebenso bei der Bekämpfung gewöhnlicher Schlaflosigkeit wie zur Unterdrückung der Unruhe in psychiatrischen Fällen. Beim Delirium tremens wird es in Dosen von 3,0 bis 4,0 von Umber (835) als lebensrettend bezeichnet. Die Mortalität fiel von 24% auf 8%. Zur Epilepsiebehandlung wurde es von Flatau (758) und Liebl (792) — 0,3—0,5 dreistündlich — empfohlen. 0,5 morgens genommen, stört die Arbeitsfähigkeit nicht (Liebl). Die „Erfolge“

haben nicht zur Nacheiferung ermuntert (754). Gute Dienste hat es bei der Seekrankheit geleistet (Schepelmann, Pauly [809], Galler [761] u. a.). Man gibt zunächst 0,5 prophylaktisch und kann die Dosis mehrmals wiederholen. Nach Brewer (735) sind jedoch hohe Dosen ungünstig, er gibt nur 0,12 mehrmals. Reich und Herzfeld (816) sahen Erfolge bei Hyperemesis gravidarum. Wo es gegen Schmerzen wirken soll, muß es mit Morphium oder Kodein kombiniert werden; die Kombination mit Morphium ist aber nicht ungefährlich (Homburger [772], Straub [117]). Bei Morphiumentziehungskuren bewährt es sich zur Erleichterung der Abstinenzerscheinungen. Regelrechte Vergiftungen mit Veronal bis 8,0 in 2 Tagen sind sogar empfohlen worden (Hornung [777]), was reichlich heroisch erscheint.

Medinal (das Natriumsalz des Veronals) enthält 90% Veronal und wird wie dieses dosiert. Es ist löslich, aber wegen seines laugigen Geschmacks zur oralen Einnahme ungeeignet. Es kann rektal und subkutan appliziert werden. Über die Wirksamkeit dieser Verabreichungen wird sehr verschieden berichtet. Frank (759) sah nach subkutaner Injektion eine schnellere, aber schwächere Wirkung, Steinitz (830a) eine intensivere, aber nicht beschleunigte. Die Steinitzsche Angabe stimmt mit dem Ergebnis Starkensteins (725) überein, der sogar nach intravenöser Injektion bei Kaninchen den Schlaf erst nach einer halben Stunde eintreten sah. Das frühere Erscheinen der Substanz im Urin — bei subkutaner Injektion nach 15 Minuten gegenüber 40 Minuten bei oraler Zufuhr (Fischer und Hoppe [755]) — steht also nicht in Beziehung zur Schnelligkeit des Wirkungseintritts. Daß die Verabreichung von Medinal per os außer bei Anazidität sinnlos ist, darauf hat Winternitz (839 u. 840) hingewiesen; es bildet sich im sauren Magensafte Veronal. Der posthypnotische Effekt kann sehr groß sein — 33% (Likudi [795]); — Exantheme sind von Munck (802) beobachtet worden. Die oben angegebenen Widersprüche der einzelnen Beobachtungen lassen sich zwanglos durch die Inkonstanz der Lösung erklären. Diese verändert sich schon nach einigen Tagen, wie eigene Versuche über die Kreislaufwirkung zeigten und wie für die hypnotische Wirksamkeit Redonnet (591) nachwies. Er nimmt als Ursache eine Zyklolyse an. Da das Medinal also keine Vorteile vor dem Veronal besitzt und an Zuverlässigkeit hinter ihm zurücksteht, ist es völlig entbehrlich. Es sei darauf aufmerksam gemacht, daß auch Veronal-Natrium ein geschützter Name ist und dieses Präparat sogar noch 40% teurer ist als das Medinal.

Das Luminal (Phenyläthylbarbitursäure 0,1—0,3) wirkt in geringerer Dosis als das Veronal, vermag stärkere Erregungszustände zu beseitigen und ist auch bei Schmerzen mittleren Grades wirksam (Goldscheider [46]), nach Löwe (459) sogar bei tabischen Krisen.

Die Wirkung tritt nach 1—2 Stunden ein, bei höheren Dosen (0,7) früher (Benedek [427]). Eine Viertelstunde nach der Einnahme stellt sich Müdigkeit ein, die sich jedoch ohne Mühe bezwingen läßt. Eine beruhigende Wirkung wird von Schäfer (470) und Benedek (427) angegeben, von Sioli (471) bestritten. Der genügend tiefe Schlaf dauert 6—8 Stunden, bei Gewöhnten nach Kino (451) nur 2—4 Stunden. Ein posthypnotischer Effekt ist nicht selten; er kann recht erheblich sein. Ataktische Störungen und motorische Schwäche (Phenolwirkung) können so stark sein, daß die Kranken sich nicht im Bett erheben können (Rdecke [466], Rosenfeld [469], Geißler [439],

Krisch [456]). Ein Kranker fiel sogar aus dem Bett (Deist [430]). Die Leistungsfähigkeit ist nach Gregor (44) herabgesetzt; Reiß (468) fand sie in 2 von 3 Fällen vermindert; Geißler (439) will eine Besserung beobachtet haben. Die in systematischen Untersuchungen von Gregor gewonnenen Ergebnisse sind jedoch als zuverlässig anzusehen. Auch Sioli (471) hebt hervor, daß die Möglichkeit zum Ausschlafen bei Luminalmedikation gegeben sein muß. Der posthypnotische Effekt steigert sich bei längerem Gebrauch infolge der langsamen Ausscheidung (Feigl [460]). Bessere Wirkung in der zweiten Nacht wird von Gräffner (441) angegeben; ein Heruntergehen mit der Dosis ist jedoch nicht zweckmäßig, da eine Abstumpfung in bezug auf die Schlafwirkung ziemlich rasch eintritt (Löwe [459], Gregor [441 a], Dockhorn [481]). Daß bei Abnahme der Hauptwirkung die Nebenwirkungen stärker hervortreten (Gregor [44] für psychische, Strauß [474—475] für vasomotorische Wirkungen), schränkt die Brauchbarkeit des Luminals ein. Erregungs- und Rauschzustände bei Ausbleiben der Beruhigung wurden von Patschke (465), Fuchs (437), Geißler (439), Deist (430) — von Eder (433) bei Fieberkranken — beobachtet.

Von Nebenwirkungen sind die den Magen-Darm-Kanal betreffenden selten. Übelkeit und Erbrechen wurden von Löwe (459), Goldstein (440), Raecke (466), Meyer (462), Gregor (441 b), Manin (461), Friedländer (436) und Kino (451) beobachtet; sie sind wohl auf die anfangs üblichen hohen Dosen — bis 0,8 — oder längerem Gebrauch zurückzuführen. Die häufigste Nebenwirkung hängt mit dem Kreislauf zusammen. Die Blutdrucksenkung, die in dem Impensschen (499a) Tierexperimenten nicht hervortrat, ist am Menschen sehr ausgesprochen (Gregor [43], Siegfried [129]) und hat sogar zu therapeutischer Verwendung bei Hypertonie geführt (Strauß [473]). Nach Löwe (459), Sioli (471) und Goldstein (440) wurde Luminal von Arteriosklerotikern gut vertragen, sogar besser als Veronal. Patschke (465), Deist (430) und Schäfer (470) berichten über schlechte Erfahrungen; Goldscheider (46) schließt sich ihnen für Fälle hochgradiger Arteriosklerose an, bei mittleren Graden derselben war er mit den Erfolgen zufrieden. Ein Kranker Schäfers (470), der 0,4 per os und später zwei Tage lang 0,5 erhalten hatte, fiel in mehrtägigen festen Schlaf, aus dem er nur gelegentlich erwachte, und erlag am 5. Tage einer hypostatischen Pneumonie. Genau so verlief ein Fall von Deist (430), dessen Patient 4 Tage lang je 2 mal 0,25, dann 2 Tage lang 4 mal 0,25 erhalten hatte. Nach der subkutanen Applikation von 0,5 Luminalnatrium ist ein dritter Todesfall berichtet (Deist [430]). Ein vierter wurde von Hueber (499) bei einem Epileptiker nach einmonatiger Kur beobachtet. Der Kranke hatte 15,0 erhalten. Es stellte sich eine Anurie ein, später ein fieberhaftes Exanthem; innerhalb einiger Tage reaktivierte sich eine inaktive Lungentuberkulose, an der der Kranke nach 10 Tagen verschied. Gregor (441) beobachtete einen Kollaps, ebenso Stein-Saatz (472), Hummel (438) nach dreitägiger Verabreichung von 0,6 Koma mit schlechtem Puls, Cheyne-Stokessches Atmen und Panhyperhidrosis. Die häufigste Nebenwirkung betrifft das Auftreten von masern- und scharlachähnlichen Exanthemen oder Urtikaria. Die Hauterscheinungen können von aphthöser Stomatitis, Konjunktivitis und Schleimhautblutungen begleitet sein (Löwe [459], Eder [433], Gräffner [441], Manin [461], Patschke [465], Juliusberger [434], Emanuel [434], Meyer [462], Pernet [811], Curschmann [429a], Haug [443], König [454],

Krisch [456], Meißner [518], Luce [460], Weber [478 u. 479], Klebelsberg [452], Strauss [474]). Im ganzen sind 40 Fälle veröffentlicht. Nach den Angaben der Literatur ist die Häufigkeit etwa mit 1 % einzuschätzen. Die Hauterscheinungen verlaufen meist fieberlos, doch manchmal auch mit beträchtlichem Fieber, das im Falle Klebelsberg (452) über 14 Tage anhielt; die Heilung dauerte in diesem Falle 26 Tage. Der Fall Weber (479) zeigt, daß auch nach relativ geringen Dosen — 12 Tage lang 2—3 mal 0,05 und außerdem einmal 0,1 — ein Exanthem auftreten kann. In diesem Falle bestand eine Leukozytose wie beim Scharlach, so daß sich auf die Leukozytenzahl die Differentialdiagnose nicht stellen läßt, wie Weber (478) auf Grund seines ersten Falles angenommen hatte. Goldstein (440) fand Albumen bei einem orthostatischen Albuminuriker nach 0,4, Meißner (518) Albumen, Erythrozyten und Leukozyten im Sediment als Begleiterscheinungen eines makulopapulösen Luminalexanthems; blutige Durchfälle beobachtete Haug (443) auf 0,3; in diesem Fall trat Doppelsehen auf.

Exantheme und schwere Zufälle sind selten; für die Praxis sind viel wichtiger die oft erheblichen posthypnotischen Zustände. die bei hochgradiger Arteriosklerose, bei senilen (Deist [430]) und schwächlichen Patienten besondere Vorsicht erfordern. So fand Eder (433) bei Tuberkulösen eine unangenehme Nachwirkung schon nach 0,1. Das Luminal ist nicht einfach ein verstärktes Veronal, sondern unterscheidet sich vom Veronal dadurch, daß die individuelle Reaktionsweise viel mehr Schwankungen aufweist. Diese Schwankungen sind so groß, daß Mörchen (463) beim Prüfen an die Fabrik schrieb, um zu erfahren, ob es sich um ein einheitlich hergestelltes Präparat handle, was zu seinem Erstaunen der Fall war. Unangenehme Benommenheit, Täumeln und Abgeschlagenheit können schon nach Gaben von 0,1—0,3 auftreten (Eder [433], Fuchs [437], Hartung [442], Krisch [456], Lomer [458], Rosenfeld [469]). Heinsius (447) rät daher mit 0,05 bei einfacher Schlaflosigkeit zu beginnen. Andererseits kann die Wirkung selbst hoher Gaben wie 0,5 recht mäßig sein (Gräffner [441]). Diese dem Veronal gegenüber geminderte Zuverlässigkeit macht es für die Praxis unratsam, eine einfache nervöse Schlafstörung mit Luminal zu behandeln. Das Veronal genügt in fast allen Fällen und erspart einem sowohl Nebenwirkungen wie Versager. In den Fällen freilich, in denen Veronal versagt hat, gelangt man mit Luminal in der Regel zum Erfolge; denn seine Domäne sind die schwereren Unruhe- und Erregungszustände, daher seine große Brauchbarkeit bei Geisteskranken. So gelang es Löwe (459), allein mit Luminal eine unruhige Abteilung ruhig zu halten. Bei Geisteskranken spielen natürlich die psychischen Rückwirkungen des posthypnotischen Effektes und der ihn begleitenden Schwäche eine viel geringere Rolle als bei Geistesgesunden. Bei nervösen und alten Leuten können sie so deprimierend wirken, daß die wohltuenden Folgen des guten Schlafes aufgehoben werden.

Für die Praxis kommen als Nebenindikationen die Behandlung der Epilepsie mit kleinen Gaben 0,05—0,1 evtl. auch der Chorea in Betracht (Hauptmann [444 u. 445], Kino [451], Kreß [455], Fuchs [437], Redlich [467], Weber [478], Friedländer [436], Klotz [453], Luce [460], Krisch [456]); Krisch (456) sah bei Chorea keine Erfolge. Epileptiker werden durch diese Dosis im allgemeinen in ihrer Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigt. So berichtet Müller (467) über einen Epileptiker, der, ohne Nebenwirkung zu

spüren, täglich 0,3 während eines Jahres nahm und den Feldzug während dieser Zeit mitmachte. Auf Exantheme muß man freilich bei dieser Behandlung gefaßt sein. Bei der Bekämpfung des Singultus leistet es in kleinen Dosen von 0,05 manchmal gute Dienste (Stockmeyer [472a]); bei Pollutionen sind 0,1—0,2 wirksam (Donath [432]); doch wird man hier auch mit anderen Mitteln zum Ziel zu gelangen suchen, da man gerade bei solchen nervösen Zuständen, wie oben ausgeführt, die Nebenwirkungen, die bei wochenlangem Gebrauch auftreten können, besser vermeidet. Epifanio (435) hielt mit 0,4—1,0 pro die Geisteskranke in Dauernarkose und beobachtete Abnahme geistiger Störungen und Zunahme des Körpergewichts; anfänglich tritt Erbrechen auf.

Als Vorsichtsmaßregeln sind angegeben, das Mittel nur einige Tage zu benutzen und gleichzeitig Natriumbikarbonat zur Begünstigung der Ausscheidung zu verabreichen; ob dieser von der Fabrik gegebene Rat die Nebenwirkungen wirklich eingeschränkt hat, läßt sich nicht entscheiden. Gleichzeitige Gaben von Calcium chloratum zur Vermeidung des Exanthems empfahl Curschmann (429a). Bei Kranken, die vorher mit Exanthemen reagiert hatten, trat bei erneuten Luminalgaben kein Exanthem auf; da aber auch sonst Fälle bekannt sind, die späterhin das Luminal anstandslos vertrugen, und da der Kalziumzusatz zu Nirvanol sich als unwirksam erwies, so ist das post hoc propter hoc nicht ganz sichergestellt.

Das Luminalnatrium (0,1—0,3) ist das lösliche Salz des Luminals. Es reagiert nicht wie das Veronalnatrium alkalisch, da es im Phenol noch eine zweite Säuregruppe besitzt (Heubner [58]). Die Lösung ist nicht viel besser haltbar als die des Veronalnatriums (Langstein [457]), weshalb sie auch nicht fertig von den Farbstoffwerken in den Handel gebracht wird. Die käuflichen Ampullen sind fremder Herkunft; vor ihnen ist zu warnen. Die Lösung muß frisch bereitet sein, am besten nimmt man die 20%ige (Schäfer [470] und Eder [433]); denn in der 40%igen bildet sich ein Bodensatz von Phenylazetylbarbitursäure. Die Beliebtheit entspringt dem Umstand, daß es das beste spritzbare Mittel ist. Die Zeit bis zum Wirkungseintritt wird nicht abgekürzt (Meyer [462], Tobias [476], Sioli [471]), sogar verlängert (Geißler [439]). Nach Schäfer (470) sind bei alten Leuten höhere Dosen erforderlich bei subkutaner Zufuhr; er führt dies auf die schlechte Resorption zurück. Goldscheider (46) und Eder (433) geben ganz allgemein an, daß die Wirkung bei dieser Applikationsart geringer ist. Die Injektion ist nach Goldscheider (46) immer schmerzhaft, gelegentlich beobachtete er Infiltrationen; Hautnekrosen traten in zwei Fällen auf (Fürer [438], König [454]); die rektale Anwendung ist ebenfalls weniger zuverlässig als die orale (Eder [433]). Die Unzuverlässigkeit trat besonders deutlich bei Säuglingen hervor; Versager in einem Drittel der Fälle sahen Eckstein und Rominger (25); außerdem einmal Exzitation und zweimal Kollaps, befriedigenden Erfolg nur in der Hälfte der Fälle. Das Präparat ist also in der Kinderpraxis, in der ein spritzbares Mittel große Vorteile bietet, wenig brauchbar. Bei nahrungsverweigernden, benommenen oder geisteskranken Patienten hat es sich dagegen bewährt. Für die Praxis kommt es wohl kaum in Betracht, hier gelten die schon beim Luminal gemachten Einschränkungen; außerdem wird die Brauchbarkeit dadurch eingeschränkt, daß die Lösung stets frisch bereitet sein muß. Zur Bekämpfung des Status epilepticus — intra-

muskuläre Injektion bis 0,5 (Redlich [467]) — kann es sich der Arzt daher nicht vorrätig halten und wird Chloral- oder Amylenhydrat vorziehen.

Das Nirvanol (Phenyläthylhydantoin 0,3—0,5, bis 1,0 bei Geisteskranken) wird oft als naher Verwandter des Luminal hingestellt. Chemisch ist dies nicht gerechtfertigt, da statt der zweiten Säureamidbindung hier eine aminartige besteht und die dem Veronal und Dial entsprechenden Hydantoine (Fischer und Mering, Wernecke) keine Schlafwirkung entfalten (Fuhrmann [506]). Die im Straubschen Institut (s. 521) vorgenommenen Tierexperimente schienen erhebliche Vorzüge vor dem Luminal und gewisse auch vor dem Veronal zu ergeben; sowohl in betreff der Toxizität als der Temperaturerniedrigung stand es zwischen beiden. Die Rückkehr zur Normaltemperatur erfolgte am schnellsten (geringste Vasomotorenwirkung oder geringste Wirkung auf das Wärmezentrum). Es fehlt ihm die konvulsive Komponente, die sich bei Hunden nach Luminal zeigt und bei Kaninchen nach Veronal zum Spättod führen kann. Beim Hunde überdauert die „sedative" Wirkung (posthypnotischer Effekt?) den Schlaf um 24 Stunden. Ist also das Nirvanol beim Tiere ein kräftiges, relativ unschädliches Mittel, so ist seine Wirkung beim Menschen nicht so eindeutig; die Stellungnahme der einzelnen Beobachter ist sehr verschieden, doch handelt es sich mit Sicherheit um ein kräftiges Schlaf- und Beruhigungsmittel, mit dem man in der Hauptwirkung fast stets zum Erfolge kommt; für die Nebenwirkungen bestehen starke individuelle Schwankungen. Es steht also auch in dieser Beziehung zwischen Veronal und Luminal. Bei Erwachsenen tritt nach einer Viertelstunde ein angenehmes Müdigkeitsgefühl ein (Curschmann [503], Bresler [499]); der Schlaf beginnt nach einer halben bis einer Stunde (Geill [507]) oder zwei Stunden (Tilling [528]), bei Kindern nach einer Viertel- bis anderthalb Stunden (Roeder [524]). Der Schlaf ist gut, wird als besonders ruhig gerühmt, besser als nach Veronal (Piotrowski [521], Wernecke [530], Majerus [516/517], Schlichtegroll [527]); bei manchen Individuen soll Alpdrücken auftreten (v. Noorden [721]); der Schlaf dauert häufig 9 Stunden (Piotrowski [521], Geill [507]). Das Erwachen ist oft von einem leichten Katergefühl begleitet, das nach Curschmanns (503) Selbstversuch angenehm empfunden wird; nach v. Noorden (721) soll dies nicht für alle Patienten gelten. Ein posthypnotischer Effekt tritt nach 0,3 nicht auf, nach 0,5 nur bei schwächlichen und älteren Leuten (Schellenberg [526], Majerus [516]); bei 1,0, der Dosis, die zur Überwindung stärkerer Schmerzen und heftiger Aufregungszustände nötig ist, ist unsicherer Gang beobachtet worden (Baumm [497]). Bei Geisteskranken stellte Geill (507) eine Beruhigung fest, ohne daß sich die Kranken am anderen Tage so matt fühlten wie nach Veronal. Die Häufigkeit des posthypnotischen Effekts entspricht etwa der des Veronals (Tilling [528]). Bei längerer Medikation wird er stärker; auch die beruhigende Wirkung kann die Medikation noch um 2—4 Tage überdauern. Ob dies allein auf einer Verzögerung der Ausscheidung, die noch nicht untersucht ist, beruht, oder mit den Erfolgen narkotischer Kuren bei Geisteskranken zusammenhängt, muß offen gelassen werden; Tilling (528) beobachtete eine psychische Klärung bei Dementia paranoides. Ein Erregungszustand bei therapeutischen Dosen ist nur einmal angegeben (Jolowicz [512]). Wegen der Kumulation kann man am zweiten Tage meist mit der Dosis heruntergehen. Michalke (519) rät nach 6 Tagen auszusetzen. Die Zuverlässigkeit des Nirvanol ist sehr groß und übertrifft

wohl die aller anderer Mittel. Curschmann (503) hatte je einen Versager bei Hysterie und hohem Fieber, Berlitt (498) einen bei manischer Erregung, Piotrowski (521) bei Paralyse, Majerus (516) 2 Fälle, bei denen auch Luminal und Veronal versagten, Schellenberg (526) sehr seltene Fälle bei seinen fiebernden Kranken. Die Wirkung zeigt sich sogar bei qualvollen Schmerzen (Piotrowski [521], Baumm [497]); bei einer Trigeminusneuralgie blieb sie freilich aus (Curschmann [503]). Da diese Angaben zum Teil von Gegnern des Nirvanol stammen, ist an der Zuverlässigkeit des Mittels nicht zu zweifeln. Nur bei Kindern ist das Nirvanol nicht zuverlässig (Röder [524]), darin dem Luminal gleich. Eine Abstumpfung sah Röder (524) bei Kindern, bei Erwachsenen nur Katzenstein (513).

Nebenwirkungen von seiten des Verdauungskanals sind selten; einmal Appetitmangel, Erbrechen bei einem Kinde (Röder [524]), zweimal Darmträgheit (Wernecke [530]); eine Darmatonie (Jolowicz [512]) war Teilerscheinung einer schwereren Störung. Nach einer großen Gabe von 2,0 sah Curschmann (503) Erbrechen. Das vom Luminal bekannte motorische Schwächegefühl sah Curschmann (503) nur einmal bei einer alten Dame und führt es auf den gleichzeitigen Adalingebrauch zurück; Majerus (516) sah jedoch keine Nachteile bei dieser Kombination. Von schädlicher Herzwirkung bei therapeutischen Dosen und irgendwelchen anderen Nebenwirkungen ist nichts bekannt — bis auf das häufige Auftreten von Exanthemen, ohne die das Nirvanol das Idealmittel wäre. Es sind nicht weniger als 68 Exantheme beschrieben, also weit mehr als bei irgendeinem anderen Schlafmittel; auch dem Grade nach sind sie erheblich unangenehmer (Jakob [511], Freund [504], Meißner [518], Majerus [516/517], Geill [507], Jolowicz [512], Fürbringer [35], Michalke [519], Vögele [529], Reye [523], Froböse [505], Carsten [502], Atzrott [496], Berlitt [498], Röder [524], Kißmeyer [514]). Das Exanthem kann sich schon nach der ersten Gabe einstellen — je ein Fall Röder (524), Michalke (519), Freund (504), Kißmeyer (514) — und sich in wenigen Minuten (Freund [504], oder Stunden (Berlitt [498]) ausbilden. Bei Wiederholung kann es ausbleiben (Berlitt [498], Geill [507]), pflegt aber in der Regel wiederzukommen, manchmal intensiver, manchmal geringer; deshalb ist mit Majerus (517) eine weitere Verabreichung abzulehnen; freilich sind auch Rezidive ohne nochmalige Medikation eingetreten (Jakob [511], Atzrott [496]). Unter den vielen Verlaufsformen ist die häufigste die von Jakob (511) beschriebene: zunächst zeigt sich das zyanotische und aufgedunsene Nirvanolgesicht, dann ist das Mittel sofort abzusetzen. Erst 2 Tage später pflegt sich das meist fieberhafte Exanthem auszubilden. Die Höhe des Fiebers schwankt. Das Fieber kann bis zu 40^0 steigen und bis zu 3 Wochen dauern. In manchen Fällen ist trotz Fiebers und Exanthems das Allgemeinbefinden nicht gestört, wie Freund (504) und Michalke (519) hervorheben, ebenso Röder (524) für die Temperatursteigerung, die sich bei Kindern in den auf die Einnahme folgenden 24 Stunden zeigen kann. In anderen Fällen besteht schweres Krankheitsgefühl (Froböse [505], Majerus [516], Freund [504]). Die Hauterscheinungen treten unter den verschiedensten Formen auf: Anschwellungen der Lippen (Berlitt [498]), diffuses Ödem, zirkumskripte Erytheme, Exantheme aller Art, urtikarielle und bullöse Ausschläge. Besonders quälend ist der heftige Juckreiz und die Sensationen, die durch die Beteiligung der Schleimhäute

hervorgerufen werden. Stomatitis, skorbutartige Blutungen in der Mundhöhle, Conjunctivitis simplex oder membranacea, Schnupfen, nässende Ekzeme des Gehörgangs und Drüsenschwellungen sind seltener; aber recht häufig besteht Brennen in Harnröhre und Mastdarm oder quälende Vulvovaginitis. Außerdem sind als Begleiterscheinungen beobachtet Albuminurie (Meißner [518], Majerus [516]), leichte Blutungen aus Nase und Niere (Froböse [505], Majerus [516]); einmal waren die Erscheinungen von Verwirrung mit retrograder Amnesie begleitet (Meißner [518]). Psychische Störungen ähnlich der progressiven Paralyse mit positivem Romberg und Miosis sowie Halluzinationen beobachtete Curschmann (503) bei einem Alkoholiker, der 7,0 in 2 Tagen durch ein Versehen des Apothekers eingenommen hatte. Derselbe Kranke bot nach 2,0 Veronal ähnliche Erscheinungen. Diese Dosis ist natürlich zu hoch, wenn auch nach Wernecke (530) und Piotrowski (521) bis zu 3,0 pro die schadlos vertragen wird. Man kommt mit 1,5—2,0 auch bei Geisteskranken aus. Bis zu dieser Dosis hat man, abgesehen von den Exanthemen, keine Nebenwirkungen zu befürchten. Der Blutdruck wurde bis 1,0 stets normal gefunden; Puls und Atmung waren bei dem oben erwähnten Curschmannschen (503) Fall in Ordnung, ebenso in einem anderen Falle, der die große Dosis von 2,0 erhalten hat. Nur von Tilling (528) wurde einmal nach 2,5 Koma mit kleinem Puls bei bestehender Infektion beobachtet. In der Literatur sind freilich verschiedene Todesfälle beschrieben, die dem Nirvanol zur Last gelegt werden. Ein Fall (Jakob [511]) stellte sich bei der Sektion als Sepsis heraus. Der Todesfall von Majerus (516) betraf ein Pleuraempyem nach Grippe. Bei der Sektion fand sich ein schwieliges Herz und eine hämorrhagische Nephritis. Mendel (518a) gibt gelegentlich eines Referats an, einen analogen Fall gesehen zu haben. Außerdem werden von Majerus zwei weitere Fälle auf Grund mündlicher Berichte erwähnt. Der einzig beschriebene Fall ist nicht überzeugend. Der Sektionsbefund entspricht nicht dem von Schlafmittelvergiftungen bekannten; die hämorrhagische Nephritis kann durch die Grippe oder das Pleuraempyem hervorgerufen sein; das Herz des Kranken war so geschädigt, daß wohl die Infektion als Todesursache genügt. Die nicht beschriebenen Fälle können erst recht nicht als beweisend angesehen werden.

Die Entstehung der Exantheme ist noch durchaus ungeklärt (anaphylaktisch ?). Die blutdrucksenkende Wirkung ist nach Tieruntersuchungen und Beobachtungen am Menschen gering. Versagen des kleinen Kreislaufs und Lungenödem sind auch nach hohen Dosen nicht beobachtet worden. Es wäre äußerst wichtig, die Ursache des relativ häufigen Auftretens der Exantheme festzustellen; denn auf den von manchen Psychiatern eingenommenen Standpunkt, das Mittel trotz der Exanthemgefahr zu geben, einen Standpunkt, den andere Psychiater und Nervenärzte (Majerus [517] und Jakob [511]) nicht teilen, wird sich kein Praktiker stellen. Wenn Majerus (517) dem weniger anpassungsfähigen Gefäßsystem alter Leute schuld gibt, so muß demgegenüber hervorgehoben werden, daß, soweit das Alter der Kranken angegeben ist, es in 29 Fällen unter und nur in 5 über 43 Jahren lag. Frauen sind weit mehr betroffen als Männer. Berlitt (498) und Geill (507) sahen es auf Frauenstationen in etwa 25% der Fälle, Röder (524) bei Kindern in etwa 15%, Geill (507) bei Männern in 10%. Diese Prozentzahlen sind erschreckend, und die leidenschaftlichen Warnungen von Majerus (517), Reye (523) und Froböse (505) erscheinen berechtigt. Auffallend ist es aber,

daß in den sehr großen Versuchsreihen von Piotrowski (521), Wernecke (530), Tilling (528) und Schellenberg (526) keine Exantheme auftraten — Schellenberg verwandte es an Kranken eines Siechen- und Tuberkuloseheimes und fand ungestörte Gewichtszunahme und keine schweren Nebenwirkungen, obwohl diese Art Kranker auf Luminal und Veronal besonders schlecht zu reagieren pflegen. Auch ein so vorsichtiger Beobachter und Beurteiler wie Penzoldt (112) sah in über 100 Fällen kein Exanthem. Zeitliche mit wechselnder Herstellung zusammenhängende Unterschiede liegen nicht vor. Freund (504), Michalke (519) und Berlitt (498) sahen die gleichen Exantheme, als das Präparat auf Curschmanns (526a) Rat einen Kalziumzusatz erhalten hatte. Da ein Übersehen unmöglich, ein Zufall bei den hohen Zahlen unwahrscheinlich ist, so sei vermutungsweise das Bestehen einer regionären Disposition geäußert. Die Berichte über Exantheme stammen überwiegend aus dem Norden, Niedersachsen, Dänemark und aus Ostelbien; nur ein Fall betrifft eine Schweizerin (Rosenthal [525]), und ein anderer wird aus Württemberg berichtet (Vögele [529]). Der Kranke Vögeles hatte eine chronische Nephritis und eine Grippe, wie der mit schlechtem Puls reagierende Fall Tilling (528) und der Fall Majerus (516). Grippekranke scheinen auch auf andere Schlafmittel leichter mit Nebenwirkungen zu reagieren. Es wäre möglich, daß die im Norden weit häufigeren Blonden besonders disponiert wären, und deshalb in Erlangen, Jena, Frankfurt a. M. kein Fall und im Süden im ganzen 2 Fälle gegenüber 66 aus dem Norden berichtet werden. Für die viel selteneren Luminalexantheme, für die eine solche statistische Betrachtung noch mehr Fehlerquellen besitzt, sei hier nur angefügt, daß die großen Arbeiten aus dem Süden und Westen, Straßburg, Heidelberg, Köln, Frankfurt a. M., Wien, keine Angaben über Exantheme enthalten, sondern auch hier die Fälle aus Nord-, Ostdeutschland und England stammen. Da der auffallende Unterschied in den Angaben einen Erklärungsversuch verlangt, sei dieser als einziger, für den sich Unterlagen finden ließen, gemacht. Die Lösung der Frage wäre um so dringlicher, als der Nirvanolschlaf nicht nur von Bresler (499), sondern auch von Majerus (516) und Schlichtegroll (527), die unangenehme Erfahrungen gemacht haben, als glänzend bezeichnet wird.

Bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse wird man jedenfalls äußerst zurückhaltend sein bei den Nebenindikationen des Nirvanols und zur Epilepsiebehandlung (Pensky [520], Katzenstein [513]), bei Chorea (Röder [524]), Pollakisurie, Erektionen und Pollutionen (Curschmann [503]) erst nach Versagen anderer Mittel das Nirvanol anwenden. Majerus steht auf dem gleichen Standpunkt bezüglich der Indikation als Schlafmittel. Es gibt jedoch Fälle, in denen man nicht lange herumprobieren will, z. B. Transport unruhiger Geisteskranker, bei dem Majerus (516) selbst sehr gute Erfahrungen machte; auch sonst bei hochgradiger Unruhe und Schmerzen wird sicher in Fällen, wo Morphium oder Hyoszin bedenklich erscheinen oder nicht vertragen werden, Nirvanol am Platze sein. Grundsätzlich scheint es richtig, bei starker, den Kranken herunterbringender Schlaflosigkeit sofort ein starkes Mittel zu geben. Da das Nirvanol an Sicherheit der Wirkung das Luminal übertrifft, die Gefahr einmaliger Dosis nicht größer ist als beim Luminal, und man nach Nirvanol auf eine bessere Nachwirkung für die nächste Nacht rechnen kann, so ist es in solchen Fällen, in denen Luminal indiziert ist, wohl brauchbar. Nirvanolnatrium wirkt nach

Piotrowski (521) in geringerer Dosis als das Nirvanol und kann subkutan verabreicht werden; da es in Lösung durch die Kohlensäure der Luft schon zerzetzt wird, muß die Lösung frisch bereitet sein; es scheint keine Vorteile zu haben.

Über Azetyl-Nirvanol (531) (0,3—0,9 pro dosis) liegt bisher nur eine Veröffentlichung von Michalke vor. Er gibt an, daß Kranke, die sowohl auf einfaches Nirvanol wie auf Nirvanol mit Kalziumzusatz mit Exanthem reagiert hatten, Azetyl-Nirvanol ohne irgendwelche Erscheinungen vertrugen. Die Beobachtung erstreckt sich auf 200 Kranke und wurden nach den Mißerfolgen des Beobachters bei den Kalziumpräparaten mit Skepsis angestellt. Michalke gibt an, daß die posthypnotischen Wirkungen bei Dosen bis zu 1,5 erheblich eingeschränkt seien. Sollten sich diese Erfahrungen bestätigen, so wäre es in diesem Falle zum ersten Male gelungen, die Nebenwirkungen eines Schlafmittels auszuschalten, ohne die Hauptwirkung zu beeinträchtigen. Das Azetyl-Nirvanol wäre dann allen anderen Mitteln dieser Gruppe überlegen. Freilich ist auffallend, daß keine weiteren Veröffentlichungen erfolgt sind. Untersuchungen über Blutdruck und Leistungsfähigkeit, wie sie Gregor für andere Mittel durchgeführt hat, wären wünschenswert. Da die übrigen Mittel der Gruppe in beiden Beziehungen sehr erhebliche beeinträchtigende Wirkungen haben, ist ein Nachteil des Nirvanols vor den anderen in dieser Hinsicht nicht zu erwarten.

Das Somnifen (20%ige Lösung der Diäthylaminsalze der Diäthyl- und Dipropenylbarbitursäure) ist auf Grund der pharmakologischen Untersuchungen Redonnets (591) hergestellt. Es ist eine lösliche Barbitursäureverbindung, die nicht bei langem Stehen der Zyklolyse und Wirkungsminderung verfällt. Bei oraler Darreichung (35—60 Tropfen mit Geschmackskorrigens) tritt der Schlaf nach einer halben bis einer Stunde ein, dauert 5—7 Stunden und ist selten von posthypnotischem Effekt begleitet. Subkutan gespritzt, wirkt es nach einer viertel bis einer halben Stunde und senkt den Blutdruck nur um 15 mm Quecksilber; intravenös wirkt es sofort (Liebmann [590]). Diesem Autor hat sich das Somnifen bei nervöser Schlaflosigkeit, bei Delirium und Tetanus bewährt. Kläsi (589) und Demole (585) in psychiatrischen Fällen beobacheteten Nebenwirkungen. Kläsi gab es bei Erregungszuständen von Schizophrenen, die er in einer 14tägigen Dauernarkose hielt. Die größte Einzeldosis war 4 ccm, die größte Tagesdosis 10 ccm, an späteren Tagen konnte er allmählich mit der Dosis zurückgehen. Zur Nahrungsaufnahme konnten die Kranken geweckt werden. Als Nebenwirkungen traten auf: Salivation, Erbrechen, Durchfälle, Unreinlichkeit, gelegentlich Retentio urinae. Einer erheblichen Anzahl von Heilungs- und Besserungserfolgen, die als psychisch bedingt anzusehen sind — Pflegebedürftigkeit und dadurch entstandener Konnex zwischen Arzt und Kranken — stehen einige Todesfälle gegenüber. Bei einem von diesen erfolgte der Tod durch Bronchopneumonie; Verlauf und Sektionsprotokoll antsprechen einer Schlafmittelvergiftung. In den beiden anderen Todesfällen liegen keinerlei Anhaltspunkte für einen Schlafmitteltod vor. Es scheint sich danach um ein prompt und sicher wirkendes Schlafmittel zu handeln, das außerdem den alten Traum der Spritzbarkeit erfüllt — da es in der Schweiz hergestellt wird — leider nur für valutastarke Länder. Nach Handschuh (587) besteht eine Abstumpfung. Hoffmann (518) wandte es bei Kindern an.

V. Gruppe.

In den Kombinationspräparaten finden sich außer Schlafmitteln entweder noch Opiumalkaloide oder Antineuralgika, manchmal auch beide. In Anzeigen und Veröffentlichungen wird hier fast immer auf das Bürgische Gesetz (17) hingewiesen, das meistens so gefaßt wird, daß einer Arzneimittelkombination dann eine potenzierte, d. h. über die Addition der Bestandteile hinausgehende Wirkung zukomme, wenn die Arzneimittel verschiedenen Gruppen angehören, also verschiedenen Angriffspunkt haben. Bürgi stellte sich verschiedene Rezeptoren an der gleichen Zelle vor. Die Gültigkeit ist von vielen Seiten stark bestritten worden. Ebenso unklar wie die theoretische Deutung ist auch die praktische Wirkung von Kombinationen. Es ist durchaus nicht zutreffend, daß solche Kombinationen durchgehend eine verstärkte Wirkung zeigen. v. Noorden (721) vermißte diese z. B. bei Phenazetinzusatz zu Adalin und Urethan. Es kann sogar nur eine Verstärkung der Nebenwirkung eintreten. Dies ist der Fall bei der Kombination von Luminal oder Dial mit Kodein, während die gleichen Kombinationen beim Veronal zu einer Verstärkung der Wirkung und Abschwächung der Nebenwirkungen führen. Beim Veronal ist ein Morphiumzusatz durchaus nicht ungefährlich, da beide Substanzen auf das Atemzentrum wirken, während dieser sich beim Urethan als ungefährlich erwies (Straub [132]). Schlechte Erfahrungen mit Morphium und Veronal machte Homburger (779), mit Skopolamin und Adalin Glombitza (167). Es ist also weder die Argumentation von einer verstärkten Wirkung noch die von einer Verringerung der Nebenwirkungen in dieser Allgemeinheit haltbar. Jede einzelne Kombination muß zuerst geprüft werden. Die Anführung des Bürgischen Gesetzes in der Reklame hat also gar keine wissenschaftliche Berechtigung. Gegen diese Pseudowissenschaft hilft nur ein ehrliches Bekennen unseres Nichtwissens, für das Liebreich (269) schon ein Vorbild abgibt. Er hatte auf Grund theoretischer Überlegung als Indikation der Schlafmittel die primäre Schlaflosigkeit, der Opiumalkaloide die durch Schmerzen bedingte Schlaflosigkeit aufgestellt. Er führt aber selbst Fälle an, in denen bei Neuralgien Schmerzen auf Chloralhydrat nachließen, ohne daß Schlaf eintrat. Die Angriffspunkte der hier in Betracht kommenden Gruppen werden zwar theoretisch scharf getrennt: für die Schlafmittel die Großhirnrinde, für die Opiumkaloide das Schmerzzentrum, für die Antineuralgika das Wärme- und Schmerzzentrum. Aber in der Praxis läßt sich diese scharfe Trennung nicht aufrecht halten. Es gibt eine Reihe von Krankheitsbildern und Symptomen, bei denen Mittel aus allen drei Gruppen angewandt werden, und in dem einen Falle ein Mittel aus dieser, in dem anderen aus einer anderen Gruppe sich als das wirksamste zeigt, ohne daß eine Ursache für das verschiedene Verhalten erkennbar wäre. Als solche Zustände seien nach Penzoldt (112) angeführt: Neuralgien, Asthma, Atemnot, Migräne, Chorea, Seekrankheit, Diabetes insipidus und die sogenannte essentielle Schlaflosigkeit. Bei dieser letzteren wird heutzutage kein Arzt mehr die differenten Opiumalkaloide anwenden; aber die Antineuralgika Antipyrin, Pyramidon, Phenazetin entfalten klinisch zweifellos eine beruhigende Wirkung, die ihre Verwendung als Schlafmittel durchaus rechtfertigt. Auch als Beruhigungsmittel nach nervösen Überanstrengungen ist das Antipyrin mit Erfolg angewandt worden (Tuke [140]). Eine ausgesprochen narkotische Wirkung ließ sich für einige Antineuralgika tierexperimentell nachweisen, z. B. für das Laktophenin, für

das Para-azetamidophenoxylazetamid (Fuchs und Koch [355]) und für das Allylhomologe des Phenazetins (Uhlmann [345]). Also an sich sind solche Kombinationsversuche als durchaus rationell anzusehen. Wenn die Notwendigkeit einer vorherigen Prüfung auch anerkannt werden muß, und insofern die Herstellung solcher Kombinationspräparate durch die Industrie eine gewisse Berechtigung zu haben scheint, so ist dem andererseits entgegenzuhalten, daß durch solche schematisch hergestellten Rezepte die wichtige Möglichkeit des Individualisierens erheblich eingeschränkt wird (Heubner [58], Gregor [45]). Zudem wissen wir, daß gerade bei den Antineuralgizis in bezug auf Wirksamkeit und Vorkommen von Idiosynkrasien so erhebliche individuelle Schwankungen vorkommen, daß dem Arzt in einer Reihe von Fällen mit solchen fertigen Mischungen gar nicht gedient ist. Die im Handel gebräuchlichen Kombinationspräparate scheinen im allgemeinen nur eine schwache Wirkung zu entfalten; ein sicheres Urteil ist nicht zu gewinnen, da in den meisten Berichten eine den schwankenden theoretischen Unterlagen entsprechende Unklarheit über die Wirkungsweise vorhanden ist. Beurteilt man die Wirkung nach den zur Behandlung ausgewählten Fällen, so gewinnt man den Eindruck, daß eine potenzierte Wirkung insofern nicht vorhanden ist, als die Präparate bei wirklich schweren Erregungszuständen kaum einmal angewandt sind, vielmehr in solchen Fällen, bei denen Bromural, Adalin oder ähnliche Substanzen sich auch wirksam zeigen würden. Eine Prüfung im Sinne von Rosenbach (119), um die suggestive Wirkung auszuschalten, ist nie vorgenommen. Auch eine experimentell-klinische Untersuchung nach Gregor (43, 44) fehlt für diese Substanzen.

Nachdem schon in den 90iger Jahren eine Kombination aus diesen drei Gruppen für das Trional in Amerika angegeben war, empfahl v. Noorden (720) 1911 0,3 Veronal mit 0,25 Phenazetin zu kombinieren, da man so eine bessere Wirkung erziele als mit 0,6 Veronal und geringere Nebenwirkungen zu befürchten habe. Später fügte er (721) noch 0,025 Codeinum phosphoricum hinzu, einen Zusatz, den er zuerst nur bei Husten empfohlen hatte. Diese Kombination kam erst als Veranazetin, dann als Somnazetin mit 0,3 Veronalnatrium statt Veronal für die schlafmachende Dosis in den Handel; die einzelne Tablette enthält die Hälfte (= 0,15). Im Somnazetinum solubile ist 0,4 Veronalnatrium 0,002 Cod. phosph. und Antipyrin (wieviel?) enthalten. Nebenwirkungen, die bei Arterioskerotikern nach Veronal nicht selten sind, traten nach den Tabletten gar nicht (Baer [718] 25 Fälle, v. Noorden), bei dem löslichen Präparat fast nicht auf (v. Noorden). Baer ging bei arteriosklerotischer Erregung bis zu 4 Tabletten gleich 0,6 Veronal, ohne Schaden zu sehen. Bei leichten und schweren Schlafstörungen des Greisenalters wird es wohl von keinem anderen Mittel übertroffen. 4—5 Tabletten, also 0,6—0,75 Veronalnatrium sind nach Trebing (722) zur Narkosevorbereitung notwendig: das Mittel wirke bald, müsse aber anderthalb Stunden vorher gegeben werden; die Patienten erwachten beim Umbetten auf den Operationstisch. Es sind also, um bei Tage Schlaf zu erzielen, gleiche Dosen erforderlich, als vom Veronal, da Berent (731) nach 0,5 bei Tage meist Schlaf erzielte. Bei Schmerzen empfiehlt v. Noorden 0,005 Morphium muriaticum zuzugeben. In Dosen von einer Tablette 3—4 mal täglich eignet es sich zur Beruhigung von Basedowkranken, während Entfettungskuren und an den Hungertagen der Diabetiker. Mönkemöller (719) bewährte es sich bei Neurasthenikern und Senilen; bei Paralyse und Demenz sah er oft Versager.

Wie verwickelt die Frage der Kombination ist, geht aus einem Vergleich des Somnazetins mit dem in der Zusammensetzung verwandten, aber als Antineuralgikum eingeführten Veramon hervor.

Das Veramon (Verbindung von einem Molekül Veronal und einem Molekül Pyramidon) wurde von Starkenstein (725) dargestellt; in Kaninchenversuchen hatte sich gezeigt, daß Pyramidon kurzes Erwachen aus dem Veronalschlaf zur Folge hat. Er schloß daraus, daß, während die narkotische Wirkung des Veronals durch Pyramidon vermindert würde, eine Verstärkung der analgetischen Wirkung einträte. Das neue Molekül soll die aus den Versuchen mit den einzelnen Substanzen abgeleitete Wirkung entfalten; wenigstens bewährte es sich in der Dosis von 0,4—0,6 bei Neuralgien und tabischen Schmerzen (Fischer [723], Martin [724]). Der Unterschied in der Somnazetin- und Veramonwirkung scheint verständlich, da das Veramon nur etwa die Hälfte des prozentualen Veronalgehalts besitzt (28%) und dafür einen sehr hohen Pyramidongehalt, 0,26—0,43, wogegen in einer Tablette Somnazetin alle Substanzen in unterwirksamen Dosen vorhanden sind bei etwa gleichem absolutem Veronalgehalt; aber diese plausibel scheinende Deutung wird dadurch hinfällig, daß Fischer (723) angibt, „fast nie“ Schläfrigkeit bei Tage beobachtet zu haben. Dadurch ist bewiesen, daß die narkotische Wirkung nicht aufgehoben ist, wie Starkenstein vermutete; es scheint sogar das Veramon hierin das Somnazetin zu übertreffen, das ja seine Brauchbarkeit als Sedativum verlieren würde, wenn es zu Schläfrigkeit führte. Die gleiche Veronaldosis kann also im Antineuralgikum narkotisch wirken und im Schlafmittel nicht.

Das Kodeonal stellt eine Mischung von Codeinum diaethylbarbituricum 0,02 und Natrium diaethylbarbituricum 0,15 dar; es enthält 0,012 Kodein und etwa 0,14 Diäthylbarbitursäure. Wenn Schlaf erzielt wird, tritt er in einer halben bis einer Stunde ein und dauert 5—6 Stunden; Gaupp [324] und Mann [327], die fast nur leichtere Fälle von Schlaflosigkeit behandelten, sahen längeren Schlaf. Der Schlaf soll nach Gaupp (324) tiefer sein als der Veronalschlaf, bleiern nach Angabe eines seiner Kranken. Das Erwachen ist stets frei. In den Tierexperimenten (Bachem [320], Stursberg [330]) zeigt es sich unschädlich; auch bei Menschen sind die Nebenwirkungen gering: gelegentlich Erbrechen (Beyerhaus [322], Gaupp [324], v. Oy [328]); nur ein Exanthem mit 41° Fieber wurde beobachtet (Beyerhaus [322]); aber auch die Wirkung ist entsprechend gering. Bachem (320) sah zwar schon von einer Tablette Erfolg; Gaupp (324), der sich sonst sehr günstig äußert, empfiehlt jedoch, mit zwei Tabletten anzufangen und bei Bedarf eine dritte und vierte nachzugeben, was 0,42 bzw. 0,56 Veronal + 0,04—0,05 Kodein entspricht. 2—3 Tabletten werden allgemein als notwendige Dosis angegeben. Trotzdem sahen sowohl v. Oy (328) als Beyerhaus (322) bei diesen Dosen noch viele Versager, Beyerhaus bei leichten Erregungsfällen in 30%, bei schweren in 60%. Er nennt in seiner Übersichtstabelle die Wirkung gut, wenn in Zweidrittel der Fälle fünfstündiger Schlaf erwirkt wurde. Gzibek (325) sah Versager bei stärkerer Erregung, Leva (326) bei Kranken mit starker Stimmungsschwankung. Dies Ergebnis ist recht mäßig, wenn man bedenkt, daß sowohl die Veronal- wie die Kodeindosen nicht unerheblich sind. Von einer potenzierten Schlafwirkung ist also in dieser Kombination nicht viel bemerkbar. Etwas besser scheint es um die sedative Wirkung zu stehen. v. Oy (328) sah bei Neurasthenikern und

Senilen kaum Versager, wenn er 1—3 Tabletten über den Tag verteilte; bei Geisteskranken sah freilich Beyerhaus (322) nach 4—6 Tabletten (bis 0,8 Veronal, bis 0,1 Kodein) auch nur im dritten Teil der Fälle Erfolg. Bergeat (321) empfiehlt ein bis anderthalb Stunden vor der zahnärztlichen Behandlung zwei bis drei Tabletten zu geben. Die Angabe, daß die Erfolge bei Frauen besser seien, als bei Männern, klingt nicht vertrauenerweckend. Eine Verstärkung der Veronalwirkung läßt sich also in keiner Weise behaupten; ebensowenig kann die Behauptung, daß es sicherer wirke als alle anderen Mittel außer Morphium (Gaupp [329]), aufrecht erhalten werden; nur in relativ leichten Fällen, besonders bei Husten als schlafstörende Ursache, waren die Erfolge einigermaßen befriedigend.

Das Dialazetin (Dial 0,1 + 0,25 Azetaminophenolallyläther, also ein Homologes des Phenazetin) wirkt nach den Angaben der Fabrik schnell und kräftig, hat eine „größere Wirkungsbreite und scheint weniger Nebenwirkungen zu besitzen als das Dial". Nachteiliges ist bisher nicht veröffentlicht worden (Barth [332], Hirschfeld [339], Juliusberger [341]). Barth (332) rühmt ihm eine besondere Wirkung bei Hemikranie nach und hält es für kontraindiziert bei Grippepneumonie. Hirschfeld (339) urteilt, daß es eine gute Schlafwirkung zu entfalten „scheint", Versager fehlten zwar nicht. Dieses reservierte Urteil ist um so gewichtiger, als in dieser Kombination schon eine schlafmachende Dosis Dial enthalten ist, vereinigt mit einem stark narkotisch wirkenden Antineuralgikum (Uhlmann [395]). Trotzdem sah Hirschfeld (339) sich öfters veranlaßt, die doppelte Dosis zu geben. Man kann also auch hier wohl nicht von einer potenzierten Wirkung sprechen.

Das Didial (Dial 0,1, Dionin 0,025) ist ein anderes Kombinationspräparat der gleichen Fabrik und sei hier nur erwähnt, um den merkwürdigen Widerspruch zu beleuchten, daß einerseits das Dial als so hervorragend in der Reklame gepriesen wird, andererseits mehrere Verbesserungspräparate für notwendig gehalten werden. Eine andere Mischung dieser beiden Substanzen, Tachin genannt, sollte sich für den geburtshilflichen Dämmerschlaf eignen. Atonie des Uterus, Asphyxie der Kinder, schlechte narkotische Wirkung machen es verständlich, daß dies Mittel nicht mehr im Handel ist.

Phenoval (α-Bromisovaleryl-p.-phenetidin 0,5—1,5) ist als Antineuralgikum ohne antipyretische Eigenschaften eingeführt worden (Bergell [567]). Es wurde von Seegers (570) als Beruhigungsmittel bei Basedowkranken und Tuberkulösen, von Sohler (571) als Schlafmittel bei Phthisis und Präkordialangst angewandt. Der Schlaf soll auf eine Dosis von 1,0 nach einer viertel bis halben Stunde eintreten. Es ist als mildes Schlafmittel anzusehen und bewährt sich im Sanatorium (Hindelang [568]). Bei Phthisikern lohnt sich vielleicht ein Versuch, da es die Nachtschweiße gleichzeitig einschränkt. Über die Ausscheidungsart kommen Loeb (583) und Seegers (570) zu verschiedenen Ergebnissen.

Das Eglatol (0,5—1,0) ist eine Mischung von Chloralhydrat, Antipyrin, Koffein und Methylurethan. Die Begründung für diese Mischung ist von Harnack (370) mit Recht angegriffen worden. Es hat zwar Lobsprecher gefunden (Blumenthal [368] und Boltenstern [369]); trotzdem ist vor dem Mittel zu warnen, da die Zusammensetzung stark schwankt (Heubner [371]),

also nicht einmal die bescheidenste Forderung, die man an solche Kombinationspräparate stellen kann, erfüllt wird.

Im ganzen ist also bei keinem dieser Präparate eine verstärkte Schlafwirkung überzeugend nachgewiesen. Wenn eine stärkere Wirkung erfolgt, so sind die einzelnen Komponenten in auch sonst wirksamen Dosen vorhanden. Für das Veronal wurden oben jeweils die Zahlen angegeben, für das Kodein sei nachgetragen, daß es von Robiquet in Dosen von 0,02—0,1 als Schlafmittel empfohlen worden ist. Die in den Kombinationspräparaten enthaltene Dosis liegt meist in dieser Breite. Nur die Verabreichung von 0,5—0,75 Veronal und 0,2 Pyramidon oder ähnliche Mischungen, die an sich wirksame Einzelmengen enthalten, ist empfehlenswert.

Zum Schlusse sei noch der jetzt mehr als je wichtige Preis nach der Arzneitaxe vom April 1922 angegeben für die gebräuchlichen Mittel in mittlerer Dosis:

Unter 1 Mk.: Chloralhydrat, Dormiol, Paraldehyd.

1,50—2,50 Mk.: Veronal, Proponal, Nirvanol, Hedonal, Luminal.

2,50—5 Mk.: Luminal, Bromural, Neuronal, Chloralamid, Phenoval, Diogenal, Kodeonal. Somnazetin.

5—8 Mk.: Adalin, Amylenhydrat, Sulfonal, Trional, Isopral.

Die akute Schlafmittelvergiftung.

Wenn man vom Chloralhydrat absieht, das in einigen Fällen zu plötzlichem Herztod geführt hat, ähnlich den seltenen plötzlichen Chloroformtodesfällen, so stimmen die akuten Schlafmittelvergiftungen unter sich wesentlich überein und gleichen in den Grundtatsachen, wie nicht anders zu erwarten, den typischen Narkosesymptomen. Im Vordergrunde stehen Bewußtlosigkeit bzw. Koma, Anästhesie, schlaffer Muskeltonus, Abschwächung bzw. Fehlen der Reflexe, auch hier zunächst der Konjunktivalreflexe. Die leichteren Vergiftungen zeigen nur diese Erscheinungen von seiten der Großhirnrinde und des Rückenmarks. Das Koma kann mit Exzitationszuständen, allgemeiner Unruhe, Delirien, Halluzinationen oder epileptiformen Krämpfen wechseln. Aus der Schwere dieser narkotischen Erscheinungen kann man nicht, wie das oft geschieht, die Prognose ableiten. Das als ominös geltende Erlöschen der Sehnenreflexe findet sich bei einer Reihe nicht tödlich endigender Vergiftungen. Aus langdauernder Bewußtlosigkeit sind Vergiftete gelegentlich fast beschwerdefrei erwacht, so daß auch die Dauer nicht als verläßliches Kriterium für die Prognose gelten kann. Maßgebend ist vielmehr, wieweit die Zentren im verlängerten Mark betroffen sind. Das Vasomotorenzentrum wird meist vor dem Atemzentrum gelähmt. Neben einer zentralen Gefäßwirkung kommt auch eine periphere in Betracht, die wenigstens für das Veronal sichergestellt ist (Jacobj [71]). Äußerlich zeigt sich die Vasomotorenlähmung entweder in Röte oder in Blässe der Haut. Die Röte ist als leichterer Grad der Lähmung anzusehen, da sie nur zustande kommt, wenn andere große Gefäßgebiete, besonders das Splanchnikusgebiet, noch nicht erheblich dilatiert sind. Die Blässe zeigt dagegen die Gefahr einer Verblutung in die Bauchgefäße an. Die Zyanose ist als hochgradige periphere Gefäßlähmung aufzufassen und hängt nicht mit dem O_2-Gehalt des Blutes zusammen (Leblanc [90]); auf die Unabhängigkeit von Zyanose

und Atemstörung hat auf Grund klinischer Erfahrung Boenheim (724) aufmerksam gemacht. Über den Blutdruck finden sich sehr selten Angaben; nach eigenen Beobachtungen (Veronal und Luminal) war er bei mittelschweren Vergiftungen stets unter 100 mm Hg. Der Puls wird weich, die Amplitude groß. Das Atemzentrum wird in Vergiftungsfällen, wie auch von der Narkose bekannt, erst erregt, dann gelähmt. Die Veränderungen der Atmung, die man bei Vergiftungen sieht, sind einerseits von der Einwirkung auf das Atemzentrum abhängig, stertoröse und Cheyne-Stokessche Atmung andererseits von einem sich ausbildenden Lungenödem. Die rhythmische Atmung wird von Jacobj nicht als zentral bedingt angesehen (Rosenbach [121]), sondern mit der schlechten Kreislauffunktion in Zusammenhang gebracht. Erst durch eine gewisse CO_2-Spannung im Blute würde der Blutdruck wieder so weit gesteigert, daß das schlecht ernährte Atemzentrum genügend Blut erhalte, um auf den CO_2-Reiz anzusprechen. Auf wechselnden CO_2-Gehalt des Blutes führt er auch die wechselnde Weite der Pupille zurück (Hippus). Dieser ist von Römer (815) als wichtiges Symptom der Veronalvergiftung beschrieben worden. Nach eigener Beobachtung tritt er auch bei Luminal- und Adalinvergiftung auf; auf Grund der Jacobjschen Vorstellungen könnte er auch bei anderen Schlafmittelvergiftungen erwartet werden und ist in der Tat nach Einnahme von Amylenhydrat (Buschau [204]) und Chloralhydrat (Drasche [248]) sowie nach hohen Chloraldosen bei Tetanus (Croft [246]) beobachtet. Eine Lichtstarre besteht bei Hippus nicht, doch ist sie bei einigen Schlafmittelvergiftungen beschrieben. Die Pupillen sind meist mittelweit, in einigen Fällen aber auch eng. Von seiten des Urogenitalsystems sind Oligurie, Anurie, Albuminurie und Zylindrurie beobachtet, außerdem Retentio urinae sowie unfreiwilliger Harnabgang. Diese beiden Arten von Entleerungsstörungen kommen auch am Mastdarm vor. Erscheinungen am Magendarmkanal sind: Speichelfluß, Übelkeit, Erbrechen, Koliken, Darmparalyse, Durchfälle oder Obstipation. Starke Schweißausbrüche und Dekubitus sind die häufigsten Erscheinungen der Haut; Exantheme werden sehr selten beobachtet.

Beim Erwachen aus der Bewußtlosigkeit treten ähnliche Erscheinungen auf, wie sie von der Narkose bekannt sind: Erbrechen, Unruhe, Schwindel. Dazu kommen nicht ganz selten Augenmuskelstörungen und Nystagmus, besonders bei der Veronalgruppe. Diese Störungen sowie Schwindel, Ataxie, Artikulationsschwierigkeiten, Hypothermie, Oligurie, Bradykardie erinnern an die Polioencephalitis haemorrhagica superior (Wernicke), eine Ähnlichkeit, auf die zuerst Oppenheim (807) aufmerksam machte und für die ein pathologisch-anatomischer Befund von Behloradski (732) nach einer Veronalvergiftung erhoben wurde. Die von Bing (12) in einem Falle dieser Erkrankung gefundene abnorme Blutdrucksenkung (auf 35 mm) läßt an die Möglichkeit denken, daß der Blutdrucksenkung bei Schlafmittelvergiftung auch Vorgänge in diesem Gebiet zugrunde liegen.

Der Sektionsbefund bietet nichts Typisches: Hyperämie von Hirn und Lungen, manchmal Blutungen der serösen Häute und im Darm, evtl. Lungenödem oder bronchopneumonische Herde, Degenerationserscheinungen der Leber und der Tubuli contorti. Verhärtung eines Teils der Magenwand fand Paltauf (559) bei einer Paraldehydvergiftung; gute Konservierung kann an eine Chloralhydratvergiftung (264) denken lassen. Der Urin soll sich nach Chloral-

und Sulfonalvergiftung nicht zersetzen. Eine mikroskopische Untersuchung des Gehirns, die vielleicht Aufschluß geben könnte, ist nur von Behloradski vorgenommen.

Todesfälle durch hohe Dosen sind nicht nach allen Schlafmitteln vorgekommen. Im allgemeinen scheint das 15—20fache der therapeutischen Dosis nicht tödlich zu wirken. Jedenfalls bedeutet das Überstehen einer solchen Vergiftung keinen Vorzug des betreffenden Mittels, da Sulfonal und Veronal in der Regel erst in höheren Dosen zum Tode führen, und nur bei Chloral schon geringere Multipla schlafmachender Dosen tödlich wirken können. Nur von diesen drei Mitteln sind sichere Todesfälle bekannt. Die in der Literatur angeführten Todesfälle nach Paraldehyd und Amylenhydrat sind zweifelhaft. Von Adalin, Bromural, Luminal, Nirvanol, Dial und Trional sind Vergiftungen mit dem 20—30fachen der therapeutischen Dosen beschrieben, ohne daß der Tod eingetreten wäre.

Das Bromural führt selbst in hohen Dosen keine schweren Symptome herbei; dies entspricht dem Fehlen von Nebenwirkungen in therapeutischen Dosen und der allgemeinen Angabe, daß eine Steigerung der Dosis über 0,6 den Effekt nicht beeinflusse. Eine 54jährige Frau konnte nach 12 Tabletten Bromural = 3,6 jederzeit geweckt werden und erwachte nach 9 Stunden spontan und beschwerdefrei (Rieger [232]). Derselbe Autor zitiert einen analogen russischen Fall. Bernstein (227) sah nach 6,0 keine Vergiftungssymptome, Tischler (234) bei einer Frau, die 6,3 im Verlaufe einiger Stunden genommen hatte, nur Übelkeit und Schwäche, die sie verhinderte, sich aufzurichten; Schlaf trat in diesem Falle nicht ein. Müller (231) beobachtete nach 9,0 40stündigen tiefen Schlaf mit erhaltenen Reflexen; das Sensorium war beim Erwachen frei; therapeutische Eingriffe waren nicht notwendig. Einige Stunden nach 12,0 g trat bei einem zu Depressionen neigenden jungen Manne ein maniakalischer Anfall auf; er fühlte sich 14 Tage benommen (Bolten [228]). Ob die Benommenheit auf Konto des Bromurals zu setzen ist, erscheint immerhin nicht sicher.

Das Adalin ist nicht ganz so harmlos. Tödliche Vergiftungen sind zwar nicht vorgekommen, aber zum mindesten unangenehme, in Ausnahmefällen auch bedrohliche Vergiftungsbilder. Neben Schlaf von fast zweitägiger Dauer nach 3,0 (Raschkow [183]), der von bleierner Müdigkeit gefolgt war (4,5 Freund [165], 9,0 Golm [168]), sind auch Erregungszustände beobachtet worden (2,0 Siebelt [186], 15,0 Kirchberg [175]). Pupillenveränderungen zeigen sich nur nach höheren Dosen über 13,0: Miosis in 2 Fällen (Kirchberg [175], Dierling [161]), einmal Mydriasis (17,0 Hirschgereuth [170]). Die Reflexe waren stets vorhanden, ausgenommen bei der schweren Vergiftung, die Hirschfeld (169) nach 15,5 beobachtete. Im Falle v. Hübers (172) (9,0) machte eine Kieferklemme die Magenspülung unmöglich. Als seltene Erscheinungen sind starke Schweiße (Dierling [161]), 60stündige Harnverhaltung (Kirchberg [175]) anzusehen und in einem eigenen Falle Dekubitus, der sich innerhalb 24 Stunden ausbildete und mehrwöchigen Wasserbettaufenthalt erforderlich machte. Es handelte sich um eine alte Frau, die 15,0 genommen hatte, und deutliche Dermographie sowie Hippus bot. Häufiger sind die von Gregor schon nach therapeutischen Dosen festgestellten Pulsanomalien:

Frequenzsteigerung bis 140 und Irregularität (Dierling [161], Kirchberg [175], Schiftan [185] 10,0, Siebelt [186] 2,0). In den Fällen Siebelt (186) und Dierling (161) waren wegen Kleinheit des Pulses Herzmittel erforderlich. Im Falle Dierling (161) verhinderte dreitägiges Erbrechen jede Nahrungsaufnahme. Große Schmerzhaftigkeit der Muskeln (v. Hüber [172] und eigner Fall) und 8 Tage dauerndes Herzklopfen mit Angstgefühl sind mehr unangenehm als bedrohlich; doch werden im Referate des Falles Nieuwenhuyse (180) (3,0) die leider nicht beschriebenen Symptome als bedrohlich angegeben. Dieser Fall wird angefochten (180); es soll sich um eine Veronalvergiftung gehandelt haben, doch zeigt der Fall Siebelt (186), daß auch nach niedrigen Dosen wie 2,0 bedrohliche Symptome vorkommen können. Jedenfalls gibt eine nüchterne Beurteilung den Autoren nicht recht, die die Unschädlichkeit des Adalins beweisen wollen und Dierling (161) angreifen, der auf Grund seines schweren Vergiftungsfalles anregte, den Handverkauf zu verbieten. Die Unschädlichkeit des Adalins wird weder dadurch bewiesen, daß ein alter Herr ein Jahr lang täglich ohne Schaden Adalin, und zwar meist 0,25 nahm (Freund [165]), noch durch die Feststellung, daß 13,0 nicht zum Tode geführt hat (Krone [177]). Wie hoch die schädigende Dose über der therapeutischen liegt, ist an sich gleichgültig; sie liegt beim Adalin im Vergleich zu anderen Schlafmitteln, z. B. dem Luminal, bei chronischem Gebrauch zwar sehr hoch, für akute Vergiftungen aber nicht. Hirschfeld (169) beobachtete bei 15,5 Adalin, also dem 20—30fachen der therapeutischen Dosis ein Vergiftungsbild, das dem von 5,0 Luminal, dem 25—50fachen glich. Die Mißbrauchsmöglichkeit zu einer akuten Vergiftung ist gerade bei den Patienten, denen Adalin verschrieben wird, nicht gering, und die Überwachung durch den Arzt ist um so wünschenswerter, als gerade bei psycholabilen Kranken schon die unangenehmen Erscheinungen die Leistungsfähigkeit schwer beeinträchtigen und die krankhafte Stimmungslage verschlimmern können.

Nach Amylenhydrat ist ein sicherer Todesfall nicht bekannt. Jacobj und Speer (210) haben einen 52 Stunden nach 28,0 eingetretenen Tod auf Amylenhydrat zurückgeführt. Es handelte sich um einen Epileptiker, bei dem die Sektion eine Grippepneumonie mit infarktartigen Nekrosen und Abszeßbildung, sowie eine nicht ganz frische fibrinös-eitrige Pleuritis feststellte; es konkurrierten also drei Todesursachen. Für die Herzschwäche und das Lungenödem ist wahrscheinlich auch die schon bestehende Grippe verantwortlich zu machen; es mag sein, daß das Amylenhydrat wie andere Schlafmittel, Dial und Nirvanol, bei Grippe eine höhere Toxizität entfaltet. Jedenfalls wurde die gleiche Dosis Amylenhydrat im Falle Anker (200) von einem jungen Epileptiker überstanden. Beiden Fällen gemeinsam ist eine profuse Schleimsekretion und stertoröse Atmung. Die Aspirationspneumonie im Falle von Jacobj und Speer hängt wohl mit dem tiefen Koma zusammen. Im Falle Anker fiel besonders die Schlaffheit der Glieder auf. Erst nach 5 Tagen war der Kranke wieder gehfähig; die Pupillen waren zuerst weit, später eng, der Puls vorübergehend irregulär. Große Schlaffheit, röchelnde Atmung, weicher Puls, enge, lichtstarre Pupillen waren die Erscheinungen, die ein 75jähriger Raucher nach 18,0 bot (v. Hüber [209]). Die Retentio urinae verursachte erhebliche Schmerzen; später bestand eine starke motorische Unruhe, die Fesselung notwendig machte.

Nach 30 Stunden erwachte er mit dumpfem Kopf und Schwindel. Der Geruch nach Amylenhydrat war deutlich.

Dem Paraldehyd sind 6 oder 7 Todesfälle zugeschrieben worden. Abgesehen von einem Falle, den Paltauf (558) sezierte, und in dem das gleichzeitig genommene Chloralhydrat die Todesursache gewesen sein dürfte, sind diese Fälle aus England berichtet. Einigermaßen beschrieben sind nur zwei Fälle. Im Falle Lovell Drage (550) soll eine 46jährige Frau, die jahrelang an Emphysem, Bronchitis und Herzkrankheit gelitten und mit verschiedenen Arzneimitteln, darunter auch Paraldehyd, Mißbrauch getrieben hatte, in 33 Stunden etwa 52,0 zu sich genommen haben. Nach der letzten Dosis von 8,0 traten Schweiße, Zyanose und intermittierender Puls auf. Die Patientin starb nach 3 Stunden. Eine Sektion wurde nicht gemacht; Lovell Drage hat die Kranke nicht selbst behandelt; er vermutet, daß sie mehr genommen hat, bedauert, daß die Angabe der Dosis auf „unbekräftigten" Aussagen der Pflegerin beruht, und hebt hervor, daß Pflegerinnen häufig Arzneimittel auf eigene Faust ohne Wissen und Willen des Arztes verabreichen. In einem anonym veröffentlichten Falle (566) hat eine delirierende Kranke mit prognostisch schlechtem Typhus versehentlich 25,0 erhalten; sie war nach 5 Minuten ruhig und nach 4 Stunden tot. Die anderen Fälle (534) sind nicht beschrieben. Wahrscheinlich handelt es sich um Koronerurteile, d. h. behördliche Urteile, die bei plötzlichen Todesfällen irgendeine Todesursache feststellen, um unnötige Untersuchungen durch den Staatsanwalt zu vermeiden. Die Ursache selbst ist nebensächlich; früher wurde in unklaren Fällen die göttliche Macht bezichtigt, jetzt werden irgendwelche Medikamente, deren Einnahme erwiesen ist, beschuldigt. Diesem „naturwissenschaftlichen" Denken unserer fortgeschrittenen Zeit sind die Paraldehydtodesfälle mit größter Wahrscheinlichkeit zu verdanken, denn selbst erheblich höhere Dosen bis zu 150,0 haben in anderen Ländern nicht zum Tode geführt. Nach 32,0 wurde die Atmung unregelmäßig und beschleunigt, vorübergehend trat Zyanose auf. Die Wiederherstellung war nach 56 Stunden vollendet (Savard [564]). Probst (114) sah nach 50,0 und 60,0 20- bzw. 22stündigen Schlaf, Raimann (560) 19stündigen. Ein weiterer Fall von Probst (114) gleicht dem von Lovell Drage insofern, als es sich auch um eine paraldehydgewohnte Frau handelt. Diese war sehr zart und wog nur 47,5 kg, so daß die von ihr genommene Dosis von 150,0 über 3,0 auf das Kilogramm Körpergewicht ausmacht. Sie bekam einen Erregungszustand mit Sprachstörung, später ein typisches Delirium. Die Kniereflexe waren schwer auslösbar, der Blutdruck sank kaum. Über 100,0 überstand auch ein Fall Mackenkies (553); nach 24 Stunden erfolgte freies Erwachen.

Bei einer Vergiftung nach 8,0 Hedonal (Lederer [385]) trat sehr bald Erbrechen ein. Es bestanden Schwindel und Muskelschlaffheit, daneben Schüttelkrämpfe und Zähneknirschen. Trotz kurzdauernder Zyanose waren Blutdruck und Atmung nicht verändert. In dem an Menge vermehrten Urin war eine Spur Eiweiß und erhöhter Chlorgehalt nachweisbar.

Das Choralhydrat hat nach der Bornträgerschen (242) Zusammenfassung bis 1890 44 Todesfälle verursacht, nach Kobert bis 1889 103; dazu kämen aus der späteren Zeit die Fälle Murphy, Berliner (240) und 4 Todesfälle in der Irrenanstalt Portsmouth (287). Bornträger (242) hält alle Todesfälle unter 8,0 für zweifelhaft und kommt wohl dadurch zu seinen geringeren

Zahlen. Der erste bekannt gewordene Fall (Fuller [253] 2,0) führte in 35 Stunden zum Tode. Aufregung und Bewußtlosigkeit wechselten; die Kreislaufschwäche machte sich früh bei guter Herztätigkeit bemerkbar. Andererseits sind Dosen von 20,0—30,0 überstanden worden (Levinstein [266 und 267], Litten [271]). Nach Husemanns (260a) Versuchen könnte dies dem Umstand, daß das Mittel in Substanz genommen war, zuzuschreiben sein. Es wurde sowohl Miosis wie Mydriasis beobachtet. Ein Fall von Levinstein, der genas, zeigte in wiederholten Anfällen livide Verfärbung und Respirationsstillstand. Die Temperatur betrug 39,5, eine halbe Stunde später war der Patient blaß und maß 32,9; späterhin stieg die Temperatur aber wieder auf 38,7. Es bestanden Trismus und Krämpfe der oberen Extremitäten. Im anderen Falle Levinsteins war die Atmung ungestört, der Kranke war eiskalt; im Urin war Zucker. In den zwei Fällen von Litten (271) trat am 4. Tage nach 30,0 bzw. 50,0 (zum Teil erbrochen) ein papulöses Exanthem auf. Die Frau, die 50,0 genommen hatte, starb. Unter bestimmten Umständen werden hohe Dosen ertragen; so bekam ein 14jähriger Junge mit Tetanus 32,0 in 24 Stunden (Andrew und Stevenson [236]). Daneben kommen akute Todesfälle offenbar durch Herzwirkung vor, manchmal nach hohen Dosen, manchmal auch nach therapeutischen. Die betreffenden können wenige Minuten nach der Einnahme zusammenstürzen und innerhalb einer Stunde tot sein. Diese Todesfälle scheinen hauptsächlich bei längerem Gebrauch vorzukommen; den ersten Fall dieser Art beobachtete Crichton Browne (244). Liebreichs (269) Zweifel wurden durch spätere ähnliche Fälle entkräftet.

Daß 100,0 Sulfonal nicht tödlich wirkten, muß der nach 6 Stunden vorgenommenen Magenspülung zugeschrieben werden (Neisser [630]); denn 50,0 (Hoppe-Seyler und Ritter [611]), sowie Dosen von etwa 40,0 (Brit. med. Journ. [664]) und um 30,0 (Bolle [594a], Fränkel [601], Knaggs [620]) wirkten tödlich. Nur ein Arbeiter der Firma Riedel (641), der ca. 30,0 nahm, war nach 4tägigem Schlaf ohne weitere Störung am 5. Tage wieder hergestellt. Dieser Fall ist nicht von ärztlicher Seite veröffentlicht, und die Symptomlosigkeit der Vergiftung steht im Widerspruch zu Vergiftungen mit viel kleineren Dosen. In 3 Todesfällen ist Pneumonie als Todesursache angegeben, in 4 weiteren wahrscheinlich. Der Tod trat am 3.—6. Tage ein, nur in einem Falle (Brit. med. Journ. [664]) innerhalb 24 Stunden; von den genommenen 40,0 soll noch eine große Menge im Magen gefunden worden sein. Im Urin wurde zweimal Azeton nachgewiesen (Bolle [594a], Zeigler [665]). Eine junge Frau überstand die nach 23,0 aufgetretene Pneumonie und erholte sich, obwohl die Sehnenreflexe drei Tage lang gefehlt hatten (Hind [609]). Geringere Dosen sind stets überstanden worden, boten aber zum Teil recht schwere Erscheinungen. Zeigler (665) mußte nach 8,0 die künstliche Atmung vornehmen; im Falle Richmond (640) war bei einer gleichen Dosis die Atmung nicht hörbar und der Puls an der Arteria radialis nicht fühlbar; die Extremitäten waren kalt und blau. Gillet (603) sah nach 4,0, die innerhalb 4 Stunden genommen waren, pausierende Atmung, schwachen Puls und starke Abkühlung. Alle Fälle zeigten erhebliches Betroffensein der Atmung entgegen dem allgemein gegebenen differentialdiagnostischen Schema zwischen der Schlafmittel- und Morphiumvergiftung. In 2 Fällen traten Verwirrung, Delirien und Halluzinationen auf. Muskelzuckungen (603) (auf 4,0), träge Jaktationen (630) (100,0) und tetanische

Kontraktionen (31,0) bestanden in gut und tödlich ausgehenden Fällen. Erythem (5,00) und Papeln (100,0) sind unabhängig vom Ausgang beobachtet worden. Starke Schweiße sind nur in tödlich ausgehenden Fällen (Knaggs [620] und Hoppe - Seyler [611]) angegeben; eine Beziehung zur Prognose dürfte aber nicht bestehen. Schleimhautpetechien traten nach 31,0 auf, Ekchymosen an Pleura und Dünndarm fanden Hoppe - Seyler und Ritter (611) bei der Sektion. Von abnormem Pupillenverhalten wird nur Mydriasis angegeben. Im Falle Knaggs (620) war die Reaktion zunächst, entsprechend der Erweckbarkeit, erhalten trotz des tödlichen Ausgangs. Unter den Todesfällen finden sich auch Männer; die Vergiftungsfälle durch Dosen unter 23,0 betreffen nur Frauen.

Das Trional hat nur selten zu akuten Vergiftungserscheinungen geführt. Ein tödlicher Ausgang wurde nie beobachtet. Rosenfeld (698) sah klonische Zuckungen nach 8,0 und 16,0, Collatz (676) einen epileptischen Anfall bei einem Epileptiker eine Viertelstunde nach Einnahme von 8.0. Erbrechen trat auf in den Fällen Collatz (678), Wightwick und Rolleston (8,0), Böttiger (672) (4,0); Zyanose im Falle Mackintosh (686) (12,0 und 1,3 Veronal). Zum Kollaps kam es in den Fällen Rosenfeld (698), einem anonymen Fall (687) (25,0) und Wightwick und Rolleston (709a). In diesem Falle fehlten die Kniereflexe bis zum 4. Tage. Barany (667) sah nach 10,0 einen mehrere Tage lang bestehenden Nystagmus rotatorius.

Die Veronalvergiftung ist zweifellos die häufigste Schlafmittelvergiftung. Aus der Literatur lassen sich etwa 100 Fälle zusammenstellen, die wohl nur einen Bruchteil der wirklich vorgekommenen darstellen. Bönheims (734) 16 Fälle machten 5,7 % aller ins Krankenhaus aufgenommenen Vergiftungen aus. Tödlich verliefen nach Hoges (774) kürzlich erschienener Zusammenstellung 24 Fälle. Er erwähnt nicht die Todesfälle von Weitz (837), 2, Pariser (808), Davies (746), Gautier (762) und Brit. med. Journ. (845), je 1, sowie 5 Fälle von Boenheim (734). Zu diesen weiteren 11 Fällen kämen noch 20 nicht beschriebene, von Willcox (838) erwähnte Todesfälle, so daß im ganzen über 50 vorlägen. Trotz der berechtigten Zweifel an den englischen Todesfällen mag diese Zahl zutreffen, da lange nicht alle Fälle veröffentlicht werden und Veronal ein sehr beliebtes Selbstmordmittel darstellt. Es heißt den Tatsachen Gewalt antun, wenn Moszeik (800) aus einer Beobachtung, in der 7,0 überstanden wurden, den Schluß zieht, daß sich Veronal zu Selbstmordzwecken nicht eigne. Vielmehr ist die dem Veronal in therapeutischen Dosen eigene Zuverlässigkeit auch in toxischen Dosen vorhanden, wobei als tödliche Dosis 10,0 anzusehen ist; eine höhere Dosis ist nur dreimal überstanden worden (Römer [815], Krause [787], Glaubitz [42]). Dosen von 8—9 g haben sich in einer Reihe von Fällen noch als tödlich erwiesen. Abgesehen von den schon erwähnten Todesfällen nach therapeutischen Dosen sind nur 4 sicherstehende Todesfälle nach geringeren Dosen vorgekommen; Gautier (762) 4,5, Rumpel (821) 5,0, Zörnlaib (843) 6,0, Davies (762) 6,0 bis 7,0. In den Fällen Russel und Parker (822) und Willcox (838) ist die Dosis unbekannt und wird als kleiner angenommen. Willcox (838) hält 3,0 für eine tödliche Dosis, was nur auf Grund des oben charakterisierten statistischen Materials in England erklärlich ist.

Soweit die Zeit des Todeseintritts angegeben ist, fällt er 5 mal in die ersten 24 Stunden, 4 mal auf den zweiten, 9 mal auf den dritten oder noch auf einen

späteren Tag; die Extreme liegen bei 6 Stunden (Römer [815]) und 7 Tagen (Weitz [837]). Als Todesursache kommt also nur in seltenen Fällen die Narkose in Betracht, sondern in der Regel eine ihrer Folgeerscheinungen; meist eine Bronchopneumonie.

Ebensowenig wie die Schnelligkeit des Todeseintritts in Beziehung zu der Höhe der Dosis steht, läßt sich auch aus den klinischen Erscheinungen mit Bestimmtheit die Prognose stellen. Nach 4- und 6tägigem Koma ist Heilung beobachtet worden (Munro [830], Browning [736], Fraser [760]). Ebenso kann trotz Fehlen des Sehnenreflexes Genesung eintreten (Glaubitz [42], Masey und Drapier [798a], Römer [815], Rosendorf [817], Souper [828], Sowden [829], Weitz [837]). Pupillenstarre in gut ausgehenden Fällen kommt ebenfalls vor (Carafoli[738], Gwozdecki[768], Gerhards[764], Krause[787]). Katheterisieren war bei tödlichem und gutem Ausgang notwendig. Inkontinenz der Blase ist bei zahlreichen nicht tödlichen Fällen beobachtet worden, ebenso Incontinentia alvi; es ist wohl Zufall, daß beides bei tödlichem Ausgang nie angegeben wurde. Subnormale Temperaturen sind bei tödlichem Ausgang häufiger beobachtet (Umber [825], Weitz [837]) als bei gutem Ausgang; doch ist bei einem solchen auch einmal 35,2 festgestellt worden (Weitz [837]). Das gleiche gilt von den Temperatursteigerungen, die wohl stets als Zeichen einer sich ausbildenden Bronchopneumonie anzusehen sind. Das Fieber kann schon nach etwa 24 Stunden auftreten (Schneider [826], Steinitz [830], Willcox [838], Weitz [837]), meist jedoch im Verlauf des zweiten oder dritten Tages; es kann sehr hohe Grade erreichen, über 41° (Hampke [770], Russel und Parker [822]); German (zit. 779a) beobachtete sogar 42,5. Eine Bronchopneumonie ist prognostisch ungünstig, doch sind einige Ausnahmefälle mit gutem Ausgang bekannt (Rosendorf [817], Weitz [837], Willcox [838]). Die Atmung ist meist beschleunigt und oberflächlich, eine Frequenz bis zu 44 Atemzügen ist bei gutem Ausgang beobachtet worden (Rosendorf [817]). In anderen Fällen ist die Atmung tief, laut und schnarchend (Steinitz [830], Souper [828]), war sogar von Trachealrasseln begleitet in den genesenden Fällen von Steinitz (830) (6,0—7,0); auch nach hohen Dosen kann die Atmung unbeeinflußt sein (Munro [803] 8,0, Gwozdecki [768] 9,0, Carafoli [738] 11,0). Cheyne-Stokessche Atmung ist prognostisch ungünstig, aber nur in einem geringen Teil der Todesfälle aufgetreten. Der Puls ist in der Regel beschleunigt, etwa der Atembeschleunigung entsprechend; er kann jedoch zu Anfang, ehe Fieber auftritt, bei beschleunigter Atmung in jeder Beziehung normal sein, z. B. Steinitz (830). Die übrigen Eigenschaften — Stärke und Regelmäßigkeit — scheinen erst bei auftretendem Fieber zu leiden. Über den Blutdruck fand Hoge nur einmal eine als wahrscheinlich bezeichnete Angabe bei Krauß (787a). In eigenen Fällen war die Erniedrigung stets deutlich. Der Blutdruck kann nach Rückgang der übrigen Vergiftungserscheinungen noch weiter sinken und am zweiten und dritten Tag niedriger sein als am ersten. Zyanose kann in klinisch leichten Fällen vorhanden sein, in schweren fehlen. Auch sie kann in späteren Tagen deutlicher werden, zeigte sich bei Anlegung der Armmanschette zur Blutdruckmessung in allen Fällen. Prognostisch gut scheint die seltene Pulsverlangsamung bei normaler Atmungsfrequenz zu sein (Gwozdecki [768], Carafoli [738]); doch ist der Ausgang bei beschleunigter Atmung und schnellem, schwachem Puls (Fraser [760]) nicht notwendig schlecht. Ein starker Dermo-

graphismus, der sich beim Prüfen der meist fehlenden Bauchdeckenreflexe zeigt, ist verdächtig. Er ist jedoch nicht immer vorhanden und kann nach eigener Erfahrung sub finem vitae wieder verschwinden. Prognostisch ungünstig scheinen starke Schweiße zu sein. Die Ausbildung von Erythemen und Blasen (Fraser [760], Munro [803], Krause [787], Rosendorf [817], Weitz [837]) beansprucht einige Tage; diese Fälle sind bis auf einen Fall Frasers (760) — eine Veronal gewöhnte Frau bekam am dritten Tage ein Exanthem und starb am fünften — alle genesen. Dekubitus wurde von Krause (787) beobachtet und von Lichtenstern (793); in diesem Falle beanspruchte die Heilung des großen Dekubitus viele Wochen; außer 8,0 g Veronal waren hier 6,0 Pyramidon genommen worden; trotzdem (Starkenstein [725]) bestand 48stündiges Koma.

Entsprechend dem tiefen Koma ist die Muskulatur meist schlaff; die wenigen Fälle, in denen gleich eine Tonussteigerung beobachtet wurde (Fraser [760], Gwozdecki [768]) genasen. Unruhe und Jaktationen in den nächsten Tagen (Martin [418], Gerhartz [764]) wurden bei Vergiftungen mit gutem Ausgang beobachtet, nur einmal von Weitz (737) in einem Falle, der sehr spät, am siebten Tage, tödlich endete.

An den Pupillen ist Miosis die Regel; Mydriasis ist nicht, wie man nach der Jacobjschen Erklärung als Erstickungssymptom vielleicht annehmen könnte, prognostisch ungünstig (Clark [742], Gwozdecki [768], Krause [787]). In den gleichen Fällen war auch Pupillenstarre vorhanden, die also auch nicht als Zeichen eines schlechten Ausganges bewertet werden darf. Umgekehrt sind bei erhaltener Pupillenreaktion Todesfälle vorgekommen. Der Hippus ist zwar diagnostisch wertvoll, aber prognostisch ohne Bedeutung. Nystagmus, Doppeltsehen und andere Augenstörungen sowie Schwindel und Rausch treten naturgemäß meist in der Genesung hervor, nur einmal bei sich langsam entwickelndem Koma (Weitz [836]).

Albuminurie ist ein seltener Befund. Rommel (818) stellte fest, daß in Fällen, in denen keine Eiweißausscheidung bestanden hatte, Degenerationserscheinungen in den Tubuli contorti nachweisbar sind.

Für die Diagnose ist das Fehlen der Hautreflexe und starke Dermographie, eventuell sogar mit Blutaustritt am ehesten verwendbar. Eine Sicherung der Diagnose ist jedoch nur durch den Veronalnachweis im Harn möglich. Post mortem wurde Veronal von Umber auch in der Leber nachgewiesen. Wenn sich in genesenden Fällen Erscheinungen ausbilden, die an die Wernickesche Polioenzephalitis erinnern, so ist die Wahrscheinlichkeit einer Veronalvergiftung groß; ebenso in schweren Fällen, wenn sich eine Bronchopneumonie ausbildet.

Luminal in hohen Dosen — 2,4 Ungar (477), 5,0 Hering (446) — führt zu schwerem Koma mit fehlenden Reflexen, aussetzender bzw. Cheyne-Stokesscher Atmung, Hypothermie, Miosis mit Lichtstarre. Im Falle Ungar (427) trat wiederholt Erbrechen auf; Schwindel und Sehstörung bestanden länger als 14 Tage; starke Ataxie war in einem Fall eigener Beobachtung noch am 5. Tage nach 4,0 vorhanden; dagegen konnte der Kranke Herings nach 24 Stunden beschwerdefrei entlassen werden. Hypostatische Pneumonie und Lungenödem sind bei akuten Vergiftungen nicht beobachtet worden. Diese betrafen freilich jüngere Leute. Bei mehrtägigem Gebrauch therapeutischer Dosen sind sie bei alten Leuten freilich vorgekommen. Obwohl nur zwei Luminalvergiftungen beschrieben sind, ist es wohl doch berechtigt, auf diesen Unterschied gegenüber

akuten Veronalvergiftungen hinzuweisen. Er ist aus theoretischen Gründen interessant, da von Jacobj die Ausbildung des Lungenödems auf die Kreislaufwirkung zurückgeführt wird, diese (Blutdruck, Exantheme) jedoch beim Luminal größer ist als beim Veronal. Man müßte daher annehmen, daß Luminal nicht als Kapillargift wirkt wie das Veronal, sondern die Blutdrucksenkung an anderer Stelle zustande kommt, vielleicht in dem Gebiete der Wernickeschen Polioenzephalitis, da die entsprechende Störung im Ungarschen Falle sehr ausgesprochen war.

Eine Nirvanolvergiftung nach 2,7 hatte kalten Schweiß, Mydriasis und Pulslosigkeit zur Folge (Schlichtegroll [527]). In der Rekonvaleszenz zeigte sich motorische Unruhe und Abnahme der Sinnesempfindungen (Gesicht, Geschmack, Geruch). Dagegen beobachtete Pensky nach 2,4 Lichtstarre und fehlende Reflexe; das Mädchen erwachte nach 12 Stunden. Im Falle Glaubitz (509) war 24 Stunden nach 4,0 nur Somnolenz vorhanden. Die engen Pupillen reagierten auf Licht, am zweiten Tage ließ die Patientin unter sich und war zyanotisch und kühl, später trat hohes Fieber auf. Der Schlaf wurde durch Halluzinationen und später durch Unruhe gestört. Die Genesung nahm 14 Tage in Anspruch. Eine Frau zeigte nach 4,0 leichte Herzschwäche und in der Rekonvaleszenz Augenmuskelstörungen (Gellhorn [518]). 5,0—6,0 (Golliner [410]) bewirkten bei einer Frau tiefe Bewußtlosigkeit, erst am 4. Tage konnte sie Auskunft geben. Die Temperatur stieg auf 38,0, der Puls war vorübergehend klein, therapeutisch wurden nur Abklatschungen vorgenommen. In keinem dieser Fälle sind Störungen der Niere, wie sie von Majerus auf Nirvanolgebrauch zurückgeführt wurden, aufgetreten.

Über Vergiftungsfälle mit 0,7—2,4 Dial bzw. Didial berichten Christoffel (335) und Müller (343); dieser gibt auch einen japanischen Fall ausgiebig wieder. Koma mit fehlenden oder schwachen Reflexen, Zyanose, bedrohliche Gefäßparalyse, Hypothermie, später Fieber und Exzitation, ataktische Störungen. Augenflimmern und Ohrensausen sind die beobachteten Erscheinungen. Todesfälle sind nicht bekannt.

Das Dreifache der therapeutischen Somnifendosis führte bei einer jungen tuberkulösen Frau zu recht bedrohlichen Erscheinungen (Dietlen [586]). Schlechter Puls und Trachealrasseln erforderten wiederholten Gebrauch von Exzitantien. Später traten Erregungszustände und Kloni auf; das Bewußtsein war nach 48 Stunden wiederhergestellt.

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß die Differentialdiagnose, um welche der verschiedenen Schlafmittelvergiftungen es sich handelt, im Einzelfalle nicht gestellt werden kann. Die Angabe von Hoge, daß bei der Sulfonalvergiftung im Gegensatz zu der Veronalvergiftung die Reflexe vorhanden seien, trifft nicht zu (Hind [609], Wightwick und Rolleston [109a]); auch braucht bei der akuten Sulfonalvergiftung keine Porphyrinurie vorhanden zu sein. Ebensowenig sind die in der Literatur aufgestellten Anhaltspunkte zur Differentialdiagnose gegenüber anderen Vergiftungen brauchbar. Es gibt eine Reihe von Vergiftungsbildern, die der Schlafmittelvergiftung durchaus gleichen können. Die wichtigste ist die Opium-Morphium-Vergiftung, bei der sogar auch das Bild der Polioenzephalitis Wernicke auftreten kann (Leyser [96a]). Hoge (774) gibt differentialdiagnostisch an: bei Morphin Miosis und langsamer Puls, bei Veronal mittelweite Pupillen und guter, beschleunigter Puls. Doch ist

Miosis nicht nur bei Veronalvergiftungen sehr häufig angegeben worden, sondern auch bei zahlreichen anderen Schlafmittelvergiftungen, freilich nicht so regelmäßig wie nach Morphin, und auch bei diesem kommt, wenn auch sehr selten, Mydriasis vor (Taylor [136]). Die Pulsverlangsamung als Zeichen der Morphiumvergiftung findet sich zwar in den Lehrbüchern von Kobert und Jaksch, aber die Lenhartzsche (95) Zusammenstellung zeigt einwandsfrei, daß eine Pulsbeschleunigung zu einer Zeit, in der die Atmung deutlich verlangsamt ist, die Regel bildet. Bei der Schlafmittelvergiftung pflegen Atmung und Pulsfrequenz miteinander zu steigen. Hierauf mag sich in einigen Fällen unter Berücksichtigung des Grades der Miosis eine Differentialdiagnose stellen lassen. Auch eine Antineuralgikavergiftung kann unter dem gleichen Bilde wie eine Schlafmittelvergiftung verlaufen (Antipyrin, Barrs [5a] und Blore); sie ist freilich viel seltener. Eine Vergiftung mit den vom Anilin sich ableitenden Antineuralgizis, Phenazetin und Antifebrin kann man an der auf Methämoglobinbildung beruhenden starken Blausucht erkennen. Das gleiche gilt für Nitrobenzol- und Nitritvergiftung. Die Blutuntersuchung wird die Diagnose sichern. Diese ist ebenfalls bei der CO-Vergiftung erforderlich. Als einfachste Probe empfiehlt sich starke Verdünnung nach Haldane, bei der CO-Blut rot bleibt, normales Kontrollblut gelbgrünlich erscheint. Hier sind die Begleitumstände, unter denen der Vergiftete gefunden wird, von großem Wert. Durch ihre Berücksichtigung kann auch die Alkohol-, H_2S- und Zyankaliumvergiftung ausgeschlossen werden. Bei diesen Vergiftungen wird außerdem der Geruch, wie auch beim Nitrobenzol, die Diagnose ermöglichen. Unmöglich ist die Abgrenzung gegen die freilich seltene zerebrospinale Arsenikvergiftung (Heffter [651]); Jacobj (670) hat auf die pharmakologische Ähnlichkeit zwischen Arsenik und Veronal hingewiesen, eine Ähnlichkeit, die sich klinisch nicht nur in dieser seltenen Vergiftungsform, sondern auch im Auftreten von Bronchopneumonien (Taylor) und Exanthemen zeigt. Noch eine Reihe Alkaloidvergiftungen und Pilzvergiftungen können ähnliche Bilder bieten. Vom therapeutischen Standpunkt ist es interessant, daß eine Migräninvergiftung (Henneberg [56a]) ein der Schlafmittelvergiftung ähnliches Bild hervorrief, obwohl in ihm das bei Schlafmittelvergiftungen empfohlene Koffein enthalten ist, und zwar eine Dosis von 0,1 auf etwa 0,9 Antipyrin.

Es ist ohne weiteres klar, daß unsere theoretischen Kenntnisse uns keine Stütze bieten können, wenn es sich um Vergiftungen mit sehr großen Dosen handelt, da in ihnen die bei geringen Dosen auftretenden Unterschiede der Wirkungsweise verschwinden. Dies gilt besonders für die Stoffe, die rasch zu irgendeiner Art von Betäubung führen. Auch die Unterscheidung zwischen narkotischen Stoffen und einfach betäubenden, d. h. solchen, die die O_2-Versorgung des Gehirns schädigen (Stickoxydul und Azetylen, Wieland [550]), läßt sich in einem Vergiftungsfall wohl kaum ermöglichen. Ist doch sogar die Vergiftung mit Kohlenoxyd, dessen Wirkungsweise wir genau kennen und die sich grundlegend von der der Schlafmittel unterscheidet, im klinischen Anblick vollständig der Schlafmittelvergiftung in einer Reihe von Fällen gleich. Auch sind die Stimmen, die einen nervösen Angriffspunkt des Kohlenoxyds behaupten, noch nicht verstummt. Ehe die Blutwirkung des Kohlenoxyds bekannt war, wurde von Klebs (76/77) für die narkotische Wirkung des Kohlenoxyds auf Grund der Sektionsbefunde und der experimentellen Untersuchung eine Theorie der

Narkose durch Entstehung von Hirnhyperämie aufgestellt, analog zu späteren Schlaftheorien. Ähnliches gilt für den früher ebenfalls zu den Narkotizis gerechneten Schwefelwasserstoff, der die gute Wasserlöslichkeit mit den betäubenden Gasen gemein hat und infolge seiner irritierenden Wirkung schnell zu Lungenödem führt. Eine rein symptomatische Diagnosenstellung könnte also zur Annahme einer Schlafmittelvergiftung verleiten.

Praktisch wesentlich ist eine genaue Vorgeschichte. Empfehlenswert ist die Beachtung des Geruchs der Atemluft, die eine Reihe von Giften auszuschließen ermöglicht. Untersuchung des Urins, um Verwechslung mit Coma uraemicum und diabeticum auszuschließen, ist erforderlich. Im übrigen ist die richtige Diagnosenstellung für die Behandlung erfreulicherweise nicht erforderlich, da diese ganz allgemein auf Entfernung von Giftstoffen aus dem Magen und Bekämpfung der bedrohlichen Symptome gerichtet ist, aber von Gegengiften gegen spezielle Vergiftungen nach unseren heutigen Kenntnissen nicht viel zu halten ist.

Zur Entfernung noch vorhandenen Giftes dient die Magenspülung und die Einführung von Tierkohle (Lichtwitz [95b]), um die durch die Spülung nicht entfernten Giftreste zu adsorbieren. In der Regel wird das Mittel abends vor dem Schlafengehen genommen, die Vergiftung aber erst am Morgen bemerkt. Nach Bachems Untersuchung über die Verweildauer im Magen — am Hunde — ist nach 6 bis 8 Stunden kein Veronal mehr vorhanden; es wäre also für eine Magenspülung in der Regel zu spät. Trotz der großen Ähnlichkeit der Verhältnisse im Menschen- und Hundemagen ist ein Versuch, etwaige Giftreste zu entfernen, wenn ein Menschenleben auf dem Spiele steht, unbedingt ratsam. Durch irgendwelche Umstände können die Motilitätsverhältnisse derart verändert sein, daß doch noch Gifte im Magen vorhanden sind, z. B. bei der immerhin nicht seltenen Kombination mit Morphiumvergiftung. Der Aderlaß bietet eine zweite Möglichkeit Gift aus dem Körper zu entfernen und durch Nachströmen von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn die Giftkonzentration im Blut herabzusetzen. Vor intravenöser Infusion warnt Jacobj (71), da sie eine Belastung des Kreislaufs darstellt. Er empfiehlt Hochlagerung und Einwicklung der Beine, damit das vorhandene Blut nicht dort stagniert, sondern lebenswichtigen Gebieten zur Verfügung steht. Hochlagerung des Kopfes, die sowohl wegen der Hirnhyperämie als auch wegen der Gefahr hypostatischer Lungenprozesse empfehlenswert wäre, ist nirgends angegeben. Medikamentös ist in England das Strychnin üblich, und zwar in wiederholten kleinen Dosen, während Liebreich (269) es in hohen Dosen von 5 mg empfohlen hat. Nach den Untersuchungen von Bachem (230) verdient Koffein den Vorzug vor Kampfer und Adrenalin. Auch derjenige, der sonst einer Polypragmasie abhold ist, wird in bedrohlichen Fällen alle Register ziehen und Adrenalin und Kampfer nicht verschmähen. In einem Falle eigener Beobachtung hielt die Blutdrucksteigerung auf Adrenalin, die schneller eingesetzt hatte als nach Koffein, etwa $1^1/_2$ Stunden an, während die Koffeinwirkung nach 20 Minuten abgeklungen war. Kampfer empfiehlt sich auch als allgemeines Stimulans; in England sind Äther- und Alkoholeinspritzung beliebt. Dort spielen die Hautreize mechanischer und thermischer Art eine größere Rolle als bei uns, vermutlich zu Recht, da die größere Häufigkeit der Vergiftungen in England eine größere Erfahrung ermöglicht; vor Bädern zur Beruhigung oder Ermunterung ist jedoch zu warnen. Atemstörungen werden durch Lobelin-Chlorhydrat, das intravenös injiziert wird, bekämpft (Eckstein, Rominger

und Wieland [26], Höchstenbach [61]); ist dieses nicht zur Hand, so kann man mit kleinen Mengen Kampferöl 0,2—1,0 bei vorsichtiger intravenöser Injektion die aussetzende Atmung wieder in Gang zu bringen versuchen; bei beschleunigter Atmung ist es wirkungslos. Ein Versuch, die Narkose zu brechen durch Pyramidon, wie dies Starkenstein (725) in Tierexperimenten gelang, kommt nicht in Betracht, denn diese Unterbrechung ist nur von sehr kurzer Dauer; eher käme intravenöse Kampferwasserinjektion in Betracht nach Leos Tierversuchen (95a). Weitere Maßnahmen beziehen sich auf Blasenentleerung und Pflege der Haut zur Vermeidung von Dekubitus.

Es sind in nicht seltenen Fällen kombinierte Vergiftungen beobachtet worden. Die Kombination mit einer Morphinvergiftung ist deshalb wichtig, weil Morphium eines der wenigen Mittel ist, für die bestimmte Gegengifte angegeben sind. Es sind dies das Atropin und das Kalium hypermanganicum. Lenhartz (95) ist auf Grund eigener Erfahrungen und einer Zusammenstellung von über 150 Fällen zu dem Ergebnis gekommen, daß ein günstiger Einfluß des Atropins nicht nachweisbar ist, daß vielmehr das Atropin die Prognose eher verschlechtert. Bornstein (13) hat eine Wirkung des Atropins auf das bei der Morphinvergiftung besonders gefährdete Atemzentrum experimentell nicht nachweisen können, sah aber gute Erfolge vom Adrenalin. In den Fällen, in denen eine kombinierte Morphin-Schlafmittelvergiftung vorliegt, ist die Adrenalininjektion wohl der Atropinbehandlung vorzuziehen. Spülung mit Kalium permanganicum in den Fällen, in denen das Morphin per os aufgenommen wurde, ist zweckmäßig, da sich dann ungiftiges Oxydimorphin bildet. Die Behauptung Moors, daß es, auch subkutan injiziert, diese Wirkung entfalte, ist grotesk und schon vor einer Reihe von Jahren in scheinbar vergessenen Arbeiten tierexperimentell widerlegt (Sharp [128], Thomston und Holt [137]).

Die Schlafmittelsucht.

Wie Gregor bei seinen Untersuchungen über die Leistungsfähigkeit gefunden hat, bildet sich sehr bald eine Gewöhnung in dem Sinne aus, daß der Organismus, um das Optimum seiner Leistungsfähigkeit zu erreichen, neuer Zufuhr bedarf. Es gilt dies nach seiner Versuchsanordnung sogar für Personen, die auch ohne Schlafmittel gut schlafen. Ob die Abnahme der Leistungsfähigkeit auf geringerer Frische oder einer gewissen erregten Zerstreutheit beruht, gibt er nicht an. Nach den klinischen Erfahrungen an Schlafmittelsüchtigen ist es wahrscheinlich, daß es sich um Erregungszustände handelt. In den einfachsten Fällen handelt es sich nur um eine solche Abhängigkeit der Leistung von regelmäßiger Schlafmitteleinnahme. In schwereren Fällen, bei denen die Dosis über die therapeutische gesteigert war, können sich schon während des Gebrauchs Störungen einstellen, die selten stuporöser Art sind, häufiger erregter. Die Entziehung hat dann Delirien zur Folge. Somatisch finden sich manchmal Abmagerung, Anämie, Tremor und Schweiße. Treten ataktische Störungen in den Vordergrund und weist gleichzeitig die Psyche ein läppisch-heiteres Wesen auf, so entstehen Bilder, die an das der progressiven Paralyse erinnern; ein Bild, das einerseits schon bei therapeutischem Gebrauch angedeutet sein kann, andererseits nicht nur bei Mißbrauch von Narkotizis der Fettreihe eintritt, sondern auch in typischer Weise für das Brom beschrieben ist (Seguin,

Böttger [14]). In anderen Fällen, besonders bei den Schlafmitteln der Sulfonal- und Veronalgruppe, können wie bei der akuten Vergiftung Erscheinungen sich einstellen, die an die Polioencephalitis haemorrhagica superior erinnern. Die psychischen Symptome sind häufig dadurch modifiziert, daß es sich um Psychopathen handelt. Selten tritt Mißbrauch eines Schlafmittels für sich allein auf, meistens mit irgendeinem anderen Schlafmittel- oder Alkaloidmißbrauch gemischt, so daß das Bild mannigfache Verschiedenheiten aufweist.

Von den harmlosen Schlafmitteln Bromural und Adalin ist nur je ein Fall bekannt. Eine 35jährige Frau nahm 2 Jahre lang 20—30 Tabletten Bromural täglich, im ganzen also etwa 6 kg. Es zeigte sich Benommenheit, Schlafsucht und ein pustulöses Bromoderm (Zetlin [235]). Für beides könnte die große Brommenge allein schon verantwortlich gemacht werden. Sie entspricht 4,0 Bromnatrium pro die und etwa 3 kg für den ganzen Zeitraum. Es handelt sich also wahrscheinlich gar nicht um eine Bromuralwirkung, sondern um eine Bromwirkung. Freund (165) berichtete von einem alten Herrn, der nur leistungsfähig war, wenn er am Tage vorher Adalin genommen hatte, meist nur 0,25. Von Freund (165) wird dieser Fall als Beweis für die Unschädlichkeit des Adalins angeführt; unschädlich scheint es insofern zu sein, als schlimmere Erscheinungen der Sucht nicht aufgetreten sind. Aber die Tatsache, daß sich eine solche Abhängigkeit der Leistung ausbildete, sollte allein schon eine Warnung vor zu freigebiger Verordnung sein. Nach den Gregorschen (44) Versuchen ist es nicht angängig, die in diesem Fall beobachtete bessere Leistungsfähigkeit auf die Besserung des Schlafes zurückzuführen, und die Versuche von Hollingworth (63), der eine Steigerung der Leistungsfähigkeit nach Koffein auch dann am nächsten Tage fand, wenn der Schlaf schlecht gewesen war, beweisen von einer anderen Seite, daß dieser naheliegende Gedankengang nicht richtig ist. Die beiden Fälle chronischen Bromural- und Adalingebrauchs sind natürlich wegen des gewaltigen Unterschieds der Dosen nicht vergleichbar.

Während für das Amylenhydrat auch nur ein Fall angegeben ist — bei einem jungen Mädchen mit Diabetes insipidus wurde nach 14tägiger Verabreichung das Verlangen nach Amylenhydrat wachgerufen (Clowes [536]) — sind eine Reihe von Fällen bekannt, in denen chronischer Paraldehydmißbrauch aufgetreten ist (Krafft-Ebing [544], Jastrowitz [75], Rehm [561], Reinhold [562], Mackenkie [553], Goodman [540], Hughes [543], Hartz [541a], Fornaca und Querelli [537]). Im allgemeinen betrug die meist 1—2 Jahre lang genommene Dosis 30,0—60,0, im Falle von Goodman (540) — wenn keine Verwechslung von Drachmen und Unzen vorliegt — 560,0 täglich, andernfalls 70,0. Chloral- oder Opiummißbrauch waren in etwa der Hälfte der Fälle vorausgegangen (Krafft-Ebing [544], Jastrowitz [543], Rehm [561], Fornaca und Querelli [537]). Der Fall von Fornaca und Querelli betraf einen erblich belasteten Arzt, der nach einem Unfall wegen Schlaflosigkeit mit 6,0 Chloral begonnen, später Sulfonal-, Trional- und Veronalmißbrauch getrieben hatte — von diesem 5 Jahre lang täglich 5,0 —, dann in 6 Jahren von 2,0 Paraldehyd täglich auf 12—15,0 gestiegen war; trotz dieses im ganzen 16 Jahre dauernden Mißbrauchs verschiedener Schlafmittel war er nicht nur seiner anstrengenden Tätigkeit gewachsen, sondern trieb auch Sport (Bergsteiger). Erst nach Ablauf dieser Zeit bildeten sich Tremor und Sprachstörungen aus, Erregung und depressive Zustände wechselten. Er suchte selbst das Krankenhaus

auf, nachdem er in der letzten Woche 500,0 Paraldehyd zu sich genommen hatte; bei einem Selbstmordversuch war er unter Konvulsionen hingestürzt und hatte vor der Krankenhausaufnahme noch mehr als 100,0 getrunken. Er war halb bewußtlos, sehr erregt, einmal trat ein typischer epileptischer Anfall auf, später zeigten sich Delirien; gleichzeitig bestanden Temperatursteigerung und starke Schweiße. Es scheint, daß der Paraldehydmißbrauch gewisse Reize besitzt; Hartz (541 a) gibt an, daß seine Kranke nach dem Rausch sich zufrieden, frei und stark gefühlt hatte. Prompte und starke Wirkung, die nicht zu lange anhält, und Unschädlichkeit des Mittels bei vorsichtig steigender Dosierung machen das Paraldehyd zum Mißbrauch geeignet. Eine Reihe der Kranken jedoch, die offenbar unvorsichtig gesteigert haben, kamen körperlich herunter und sahen gealtert aus. Der Kranke Goodmans (540) war mit Blasen bedeckt und war nur noch ein Wrack. Dagegen war der körperliche Zustand des Falles von Fornaca und Querelli (537) ausgezeichnet. Als psychische Veränderungen wurden nur delirante Zustände beobachtet.

Vom Isopral ist nur ein auf dem Boden des chronischen Morphinismus durch Isopralabstinenz ausgelöstes Delirium tremens veröffentlicht (Mörchen [418]).

Nach langem übermäßigem Choralgebrauch — wohl dem häufigsten Schlafmittelmißbrauch — sind ebenfalls Delirien beobachtet und unter anderen von Kelp (262) und Lapinski (265) beschrieben. Der Kranke Kelps nahm im dritten Jahre innerhalb einer Woche 150,0. Eine Herzkranke konnte über ein Jahr lang der Chloralsucht frönen (Birch [241]). Bei dem in Irrenanstalten früher üblichen langen Gebrauch therapeutischer Dosen wurde als psychische Veränderung meist nur eine dem allgemeinen Marasmus entsprechende Stumpfheit beobachtet, in anderen Fällen kam es zu ängstlichen Zuständen und großer Depression. Als von Chloralsüchtigen jahrelang ertragene Dosis kann 8,0—15,0 gelten (Ballet und Delhem [239]).

Bei therapeutischen Dosen kommt es bei langem Gebrauch von Trional und Sulfonal kaum zu erheblichen psychischen Störungen. Eine Patientin v. Noordens (690), die 20 Jahre lang mit einer Pause an jedem dritten Tage 0,75—1,0 Trional zu sich nahm, bekam wohl eine schwere Vergiftung mit Porphyrinurie und neuritischen Erscheinungen, zeigte aber keine psychischen Störungen. Bei einer Frau, die 10 Jahre lang die gleiche Menge Sulfonal nahm, trat nur Albumin- und Zylindrurie auf (Tailley [656]). Gierlich (677) beobachtete bei einem 46 jährigen Kranken, der in 56 Tagen 84,0 erhalten hatte, Desorientierung, Depression, Ataxie und Tremor; es handelte sich jedoch um einen Morphinisten. Von einer Trionalsucht spricht nur Willcox (150); Dementia-paralytica-ähnliche Erscheinungen sah Hecker (627) bei einer Frau, die 36 Tage lang je 1,5 Trional genommen hatte. Ohne Wissen der Ärzte wurde Trional und Sulfonal in den Fällen Fornaca und Querelli (537) und Bampton (593) genommen. Im ersten Fall sind Dosen nicht angegeben, auch keine schädigenden Folgen. Der Fall von Bampton zeigte unklare körperliche Symptome, keine psychischen Veränderungen. Delirien nach Sulfonal beobachtete Oestreicher (631).

14 Fälle von Veronalismus sind in der Literatur niedergelegt. Die Dosis ist in fast der Hälfte der Fälle unbekannt (Bergell [567], Luedke [796], Höftmann [775], Oppenheim [807]); in den übrigen Fällen betrug sie meist zwischen 1,5 und 3,5 (Glaser [767], Höftmann [775], Hoppe [776], Kreß [788],

Schneider [826]). Die höchste Dosis war 250,0 in 2 Monaten (Laudenheimer [791]), die geringste 0,5—1,5, freilich durch 6 Jahre hindurch (Laehr [790]). Die geringste Zeit, die bis zum Ausbruch psychischer Erscheinungen verstrich, war 6½ Wochen bei einer Dosis von 1,5—2,0 täglich (Schneider [826]). Im Falle Schneiders trat ein Abstinenzdelirium auf; im Falle Laehr wurde eine Psychose ausgelöst, die einem Alkoholdelirium ähnlich war, im Falle Oppenheims bestanden Delirien heiteren Inhalts. Fast die Hälfte der Fälle bot Sprach- und Schreibstörungen, fast alle Zerebellar- oder Vestibularstörungen. Die Sehnenreflexe können fehlen oder gesteigert sein; das Rombergsche Phänomen war wiederholt positiv. Stumpfheit wurde von Hoppe (776) und Kreß (788) beobachtet. Anscheinend ohne Störung wurden 3,0 täglich mehrere Monate lang im Falle Grisslich (776) und 5,0 im Falle Fornaca und Querelli (537) 5 Jahre hindurch vertragen.

Das Dial ist wegen der Erzeugung heiterer Traumzustände mit Sinnestäuschungen angenehmer Art in gewissen Kreisen beliebt und ist das einzige Schlafmittel, dessen Mißbrauch ähnliche Formen angenommen hat wie der des Opiums und Kokains. Jedenfalls ist von keinem anderen Schlafmittel bekannt, daß Verführung zum Mißbrauch oder Mißbrauch in Gesellschaft vorgekommen ist. Die zum Mißbrauch üblichen Dosen gehen bis zu 1,0 (Christoffel [335 und 336]).

Die Behandlung der Sucht besteht in plötzlicher Entziehung, die am besten in Anstalten vorgenommen wird. Ob die Bekämpfung des Veronalismus durch Paraldehyd zweckmäßig ist (Bergell [567]), erscheint zweifelhaft.

V. Physiologie und Pathologie der Blutzuckerregulation.

Ihre Bedeutung für die Pathogenese des Diabetes mellitus.

Von

Leo Pollak-Wien.

Inhalt.

Literatur.

1. Lüthje, H.: Zit. nach Ritter und Weiland. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. **19**, S. 118. 1917.
2. Bang, I.: Mikromethoden zur Blutzuckerbestimmung. München 2. Aufl., S. 35, 1920.
3. Holboll, S. A.: Biochem. Zeitschr. Bd. **113**, S. 200. 1921.
4. Lewis, R. C. und S. R. Benedict: Journ. of biol. chem. Bd. **20**. 1915.
5. Folin und Wu: Journ. of biol. chem. Bd. **38**, S. 81. 1919.
6. Höst, H. und R. Hatlehol: Journ. of biol. chem. Bd. **42**, S. 347. 1920.
7. Ege, R.: Biochem. Zeitschr. Bd. **107**, S. 229. 1920.
8. Bang, I.: Der Blutzucker. 1913.
9. Ege, R.: Biochem. Zeitschr. Bd. **111**, S. 189. 1920.
10. Falta, W. und M. Richter-Quittner: Biochem. Zeitschr. Bd. **100**, S. 140. 1919.
11. Brinkmann, R. und E. van Dam: Arch. internat. de physiol. Bd. **15**, S. 105. 1919.
11a. — — Biochem. Zeitschr. Bd. **105**, S. 93. 1920 u. Bd. **108**. 1920.
12. Hagedorn, H. C.: Biochem. Zeitschr. Bd. **107**, S. 248. 1920.
13. Bönniger, M.: Biochem. Zeitschr. Bd. **103**, S. 306. 1920.
14. Wishart, M.: Journ. of biol. chem. Bd. **44**, S. 563. 1920.
15. van Creveld, S. und R. Brinkmann: Biochem. Zeitschr. Bd. **119**, S. 65. 1921.
16. Czaki: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. **3**, S. 459. 1922.
17. Stepp, W.: Ergebn. d. Physiol. Bd. **19**. 1921.

18. Bürger, M.: Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 12, S. 161. 1921.
19. Naito, R.: The Tohoku. Journ. of exp. med. Bd. 1, S. 131. 1920.
20. Schenk, P.: Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 12, S. 269. 1921.
21. Lamson, P.: Journ. of. pharmacol. a. exp. therap. Bd. 16, S. 125. 1921.
22. Fisher, M. und M. Wishart: Journ. of biol. chem. Bd. 13, S. 49. 1912.
23. Bürger, M. und Hagemann: Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 11, S. 239. 1920.
24. Epstein, A. und G. Baehr: Journ. of biol. chem. Bd. 18, S. 21. 1914.
25. Asher, L.: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 19, S. 449. 1905.
26. Michaelis und Rona: Biochem. Zeitschr. Bd. 14, S. 476. 1908.
27. v. Heß, C. L. und Mc Guigan: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 6, S. 45. 1914–15.
28. Abel, Rowntree and Turner: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 5. S. 275 u. 611. 1914.
29. Macleod: Journ. of biol. chem. Bd. 15. 1913.
30. Ege, R.: Biochem. Zeitschr. Bd. 87, S. 92. 1918.
31. Parnas, I. und R. Wagner: Biochem. Zeitschr. Bd. 61, S. 387. 1914.
32. Palmer, W.: Journ. of biol. chem. Bd. 30, S. 79. 1917.
33. de Haan, J. und S. van Creveld: Biochem. Zeitschr. Bd. 123, S. 190. 1921.
34. Rusznyak, St.: Biochem. Zeitschr. Bd. 113, S. 52. 1921.
35. Chauveau et Kaufmann: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 104 u. Bd. 105. 1887.
36. Henriques, V. und R. Ege: Biochem. Zeitschr. Bd. 119. S. 121. 1921.
37. Bernstein, S. und W. Falta: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 125, S. 231. 1918.
38. Nonnenbruch, W.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 86, S. 251. 1920.
39. Macleod und Pearce: Americ. Journ. of physiol. Bd. 38, S. 425. 1915.
40. – und Fulk: Americ. Journ. of physiol. Bd. 42, S. 193. 1916–17.
41. Bierry, H. und L. Faudard: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 156, S. 2011. 1913.
42. Allen, F. M. und M. Wishart: Journ. of biol. chem. Bd. 43, S. 129. 1920.
43. Scott, E.: Americ. Journ. of physiol. Bd. 34, S. 271.
44. Shaffer: Journ. of biol. chem. Bd. 19, S. 297. 1914.
45. Scott, E. und Honeywell: Americ. Journ. of physiol. Bd. 55, S. 362. 1921.
46. Fleming, G. B.: Journ. of physiol. Bd. 53, S. 236. 1919.
47. Hamburger und Brinkmann: Biochem. Zeitschr. Bd. 94, S. 131. 1919.
48. Lesser, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 54, S. 252. 1913.
49. Parnas, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 116, S. 89. 1921.
50. Scott, E. und N. Kleitman: Americ. Journ. of physiol. Bd. 55, S. 355. 1921.
51. Adler, E. und S. Isaac: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 113, S. 279. 1921.
52. Ryser: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 118, S, 441. 1916.
53. v. Noorden: Die Zuckerkrankheit. 7. Aufl. 1917.
54. Gettler und Baker: Journ. of biol. chem. Bd. 25, S. 217. 1916.
55. Epstein und Aschner: Journ. of biol. chem. Bd. 25, S. 151. 1916.
56. Staub, H.: Dtsch. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 91, S. 44. 1921.
57. Cobliner: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 1, S. 207. 1910.
58. Mogwitz: Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig. 12. 1913.
59. Goetzky, F.: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 27, S. 195. 1921.
60. Bing und Windelöw: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 9, S. 44.
61. Lindberg, G.: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 15, S. 71. 1917.
62. Löffler: Biochem. Zeitschr. Bd. 127, S. 316. 1922.
63. Ege, R.: Biochem. Zeitschr. Bd. 87, S. 77. 1918.
64. Mosenthal, H., S. W. Clausen und A. Hiller: Arch. of internal med. Bd. 21, S. 93. 1918.
65. Graham, G.: Journ. of physiol. Bd. 50, S. 285. 1915/16.
66. Strouse, S.: Arch. of internal med. Bd. 26, S. 751. 1920.
67. Kramer, B. und H. W. Coffin: Journ. of biol. chem. Bd. 25. 1916.
68. Welz: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 73, S. 159. 1913.
69. Jacobsen: Biochem. Zeitschr. Bd. 56, S. 471. 1913.
70. v. Moraczewski: Biochem. Zeitschr. Bd. 71, S. 268. 1915.

71. Eisner, G. und O. Forster: Berl. klin. Wochenschr. S. 839. 1921.
72. Spence, J. C. und P. Brett: Lancet S. 1362. 1921.
73. Folin, O. und H. Berglund: Journ. of biol. chem. Bd. **51**, S. 213. 1922.
74. Scott, E.: Americ. Journ. of physiol. Bd. **34**, S. 27. 1914.
75. Underhill: Journ. of biol. chem. Bd. **20**, S. 203. 1915.
76. Imamura, A. und G. Kira: Nihon-Naikwagukkwai-Zasshi. Bd. **7**, S. 676. 1919. Zit. nach J. Fujii, Tohoku Journ. of exp. med. Bd. **2**, S. 531. 1922.
77. Bierry, H. und L. Faudard: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. **158**. S. 61. 1914.
78. Elias, H.: Biochem. Zeitschr. Bd. **48**, S. 120 1913. u. Bd. **52**, S. 331. 1913.
79. Fujii, J.: Tohoku Journ. of exp. med. Bd. **2**, S. 531. 1922.
80. Embden, G.: Zit. nach v. Noorden. Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels. 2. Aufl., Bd. **1**, S. 514. 1916.
81. Weiland: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. **92**, S. 223. 1908.
82. Lichtwitz: Berl. klin. Wochenschr. Nr. 22. 1914.
83. Bürger, M.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. **5**, S. 125. 1916.
83a. – Therap. Halbmonatsh. S. 622. 1921.
84. Freund, H. und F. Marchand: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **73**, S. 276. 1913.
85. v. Mehring: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. S. 379. 1877.
86. Munk und Rosenstein: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. **123**, S. 230
87. Osato, S.: Tohoku Journ. of exp. med. Bd. **2**, S. 489. 1922.
88. Pollak, L.: Wien. klin. Wochenschr. Nr. 5. 1914. (vorläufige Mitteilung).
89. Hegler und Schumm: Med. Klinik. S. 1810. 1913.
90. Fedrezoni: Arch. di fisiol. Bd. **13**, S. 41. 1915.
91. Ask, L.: Biochem. Zeitschr. Bd. **59**, S. 1 u. 35. 1914.
92. de Haan, J. und S. van Creveld: Biochem. Zeitschr. Bd. **123**, S. 190. 1921.
93. Kahn, R. H.: Zentralbl. f. Physiol. S. 106. 1911.
94. Kahler, H.: Wien. klin. Wochenschr. S. 8. 1922.
95. Usener, H.: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. **27**, S. 262. 1921.
96. Kahler, H.: Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. Bd. **1**, S. 432. 1914.
97. Staub, H.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **93**, S. 89. 1922. (2. Mitteilung).
98. Hopkins: Americ. Journ. oft the med. sciences. Bd. **102**, S. 254. 1915.
99. Graham, G.: Journ. of Physiol. Bd. **50**, S. 285. 1915/16.
100. Hamman, L. und J. Hirschmann: Arch. of internal med. Bd. **20**, S. 761. 1917.
101. Strouse, S.: Arch. of internal med. Bd. **26**, S. 759. 1920.
102. Rosenberg: Klin. Wochenschr. Bd. **1**, S. 360. 1922.
103. Taylor, A. E. und F. Hulton: Journ. of biol. chem. Bd. **25**, S. 173. 1916.
104. Böe: Biochem. Zeitschr. Bd. **58**, S. 106. 1913.
105. Traugott: Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte. Nauheim 1920.
106. Bergmark: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. **32**. 1915.
107. Staub, H.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **93**, S. 123. 1922. (3. Mitteilung).
108. Barrenscheen, H.: Biochem. Zeitschr. Bd. **58**, S 277. 1913
109. Hamman L. und J. Hirschmann: Bull. of Johns Hopkins hosp. Bd. **30**, 1919.
110. Bürger, M.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921.
111. Allen und Wishart: Americ. Journ. of the med. sciences. Bd. **161**. 1921.
112. Tallermann, K. H.: Quart. Journ. of med. Bd. **13**, S. 356. 1920.
113. Bönniger und Frank: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **70**. 1911.
114. Christoffel: Zeitschr. f. ges. exp. Med. Bd. **3**, S. 91. 1914.
115. Lipschitz, W.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **85**, S. 359. 1920.
116. Nonnenbruch, W. und W. Szyska: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **86**, S. 280. 1920.
117. Brösamlen, O.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. **137**, S. 299. 1921.
118. Thannhauser und Pfister: Münch. med. Wochenschr. Bd. **60**, S. 2155. 1913.
119. Löwy, J.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. **120**, S. 131. 1916.
120. Bürger, M. und E. Hagemann: Zeitschr. f. exp. Med. Bd. **11**, S. 239. 1920.
121. Kleiner, J. S.: Journ. of exp. med. Bd. **23**, S. 507. 1916.
122. v. Brazol: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. S. 211. 1884.

123. Isaac, S.: Med. Klinik. S. 1211. 1920.
124. Maclean, H. und O. de Wesselow, Quart. Journ. of med. Bd. 14, S. 103. 1921.
125. Kahler und Machold: Wien. klin. Wochenschr. 1922.
126. Gigon, A.: Ergebn. d. inn. Med. Bd. 9. 1912.
127. Marañon: Siglo med. 1919. Ref. nach Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 45, S. 1001. 1919.
128. Cannon, W. B.: Americ. Journ. of physiol. Bd. 33, S. 356. 1914.
129. Heidema, S. T.: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr., Orig. Bd. 48, S. 111.
130. Cannon, Shool und Wright: Americ. Journ. of physiol. Bd. 29, S. 280. 1910.
130a. – und de la Paz: Americ. Journ. of physiol. Bd. 28, S. 64. 1911.
131. Stewart, G. N. and J. M. Rogoff: Americ. Journ. of physiol. Bd. 44, S. 543. 1917.
132. Boehm, R. und F. A. Hoffmann: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 8, S. 295. 1878.
133. Hirsch, E. und A. Reinbach: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 87, S. 122. 1914.
134. Loewy, A. und S. Rosenberg: Biochem. Zeitschr. Bd. 56, S. 115. 1913.
135. Bang, J.: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 88, S. 44. 1913.
136. Morita, S.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 78, S. 188. 1915.
137. Bang, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 58, S. 236. 1914 u. Bd. 65, S. 283. 1914.
138. Rolly, F. und Oppermann: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 88. S. 155. 1914.
139. Senator, H.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 67, S. 253. 1909.
140. Noel, Paton: Journ. of physiol. Bd. 22, S. 121. 1897.
141. Richter: Fortschr. d. Med. S. 331. 1898.
142. Kuno: Mitt. a. d. med. Fak. d. kais. Univ. Tokyo. Bd. 22, S. 175. 1919.
143. Naito, K.: Tohoku-Jgaku-Zasshi. Bd. 4, S. 128. 1919. Zit. nach 144.
144. Morita, S. und M. Naito: Tohoku Journ. of exp. med. Bd. 2, S. 562. 1922.
145. Brugsch, Th., K. Dresel und F. H. Lewy: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 21, S. 358. 1920.
146. Dresel und Lewy: Berl. klin. Wochenschr. S. 739. 1921.
147. Lubarsch, O.: Berl. klin. Wochenschr. S. 757. 1921.
148. Mellanby: Journ. of physiol. Bd. 53, S. 1. 1919.
149. Aschner, B.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 146. S. 1. 1912.
149a. – Berl. klin. Wochenschr. S. 772. 1916.
150. Karplus, J. P. und A. Kreidl: Pflügers Arch. f. d. ges. Phsyiol. Bd. 135, S. 401. 1911.
151. Leschke, E.: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 46, S. 959. 1920.
152. Eckhardt, C.: Beitr. Bd. 6, S. 53.
153. Brugsch, Dresel und Lewy: Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 25, S. 262. 1921.
154. Wertheimer, E. und G. Batter: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 60, S. 1059. 1909.
154a. – – Arch. internat. de physiol. Bd. 9, S. 140 u. 363. 1910.
155. Freund, H. und E. Schlagintweit: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76, S. 303. 1914.
156. Mayer, A.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. S. 1123. 1906.
157. Kahn, R. H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 140, S. 209. 1911; Bd. 146, S. 578. 1912 u. Bd. 144, S. 251 u. 396. 1912.
158. – und E. Starkenstein: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 139, S. 181. 1911.
159. Freund, H. und F. Marchand: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76, S. 324. 1914.
160. Kahn, R. H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 169, S. 326.
161. Stewart, G. N. und J. M. Rogoff: Americ. Journ. of physiol. Bd. 46. S. 90. 1918.
162. Jarisch, A.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 158 S. 478. 1914.
163. Freund, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76, S. 311. 1914.
164. Borberg, N. C.: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 28, S. 91. 1912.

165. Stewart, G. N. und J. M. Rogoff: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 8, S. 205; Bd. 13, S. 95 u. 183. 1919; Bd. 14, S. 343. 1920; Bd. 16, S. 71. 1921.
165a. — — Journ. of exp. med. Bd. 24, S. 709. 1916.
165b. — — Americ. Journ. of physiol. Bd. 44, 543. 1917; Bd. 46, 90. 1918; Bd. 48, S. 22. 1919.
166. Chauveau, A. et M. Kaufmann: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 44, S. 29. 1893.
166a. — — Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 118, S. 894. 1894.
167. Ishimori: Biochem. Zeitschr. Bd. 48, S 332. 1913.
168. Macleod: Americ. Journ. of physiol. Bd. 19, S. 388.
169. Starkenstein, E.: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 10, S. 78. 1911.
170. Cannon und Hoskins: Americ. Journ. of physiol. Bd. 29, S. 274. 1911/12.
171. Pollak, L.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61, S. 376. 1909.
172. Macleod: Americ. Journ. of physiol. Bd. 23, S. 278. 1908/09.
173. Bang, J. und Stenström: Biochem. Zeitschr. Bd. 50, S. 437. 1913.
174. Kellaway, C. H.: Journ. of physiol. Bd. 53, S. 211. 1919.
175. Edie: Biochem Journ. Bd. 1, S. 455. 1906.
176. Yamakami, K.: Americ. Journ. of physiol. Bd. 50, S. 17. 1919.
177. Eckhardt, C.: Beitr. Bd. 6, S. 33.
178. Gley, E.: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. 17, S. 807. 1918.
179. Langendorff: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. (Suppl.) S. 269. 1886. S. 139. 1887.
180. Reach: Biochem. Zeitschr. Bd. 33, S. 436. 1911.
181. Blum, P.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 161, S. 516.
182. Nishi, M.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61, S. 186. 1909.
183. Jarisch, A.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 158, S. 502. 1914.
184. Hirsch, E.: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 94, S. 227. 1915.
185. Fujii, J.: Tohoku Journ. of exp. med. Bd. 1, S. 38. 1920.
186. Miculicich: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 133. 1912.
187. de Corral, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 88, S. 101. 1918.
188. Morita, S.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 78, S. 245. 1915.
189. Naito, K.: Tohoku Journ. of ex. med. Bd. 1, S. 1920. 131.
190. Külz, E.: Eckhards Beitr. Bd. 6, S. 119.
191. Wilenko: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 66, S. 143. 1911.
192. Lesser, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 119, S. 108. 1921.
193. Mc Guigan: Americ. Journ. of phyisol. Bd. 26, S. 187. 1910.
194. Underhill, F.: Journ. of biol. chem. Bd. 25. 1916.
195. Elias, H. und Weiß: Berl. klin. Wochenschr. S. 951. 1921.
196. Oppermann: Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 47/48, S. 590. 1913.
197. Seelig: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 52, S. 481. 1905.
198. Hirsch, E.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 93, S. 355. 1915.
199. Roß, E. L. and Hawk: Arch. of internal med. Bd. 14, S. 779. 1914.
200. af Klercker, O.: Biochem. Zeitschr. Bd. 62, S. 11. 1914.
201. Keeton und Roß: Americ. Journ. of physiol. Bd. 48, S. 1146. 919.
202. Pawel, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 60, S.. 352. 1914
203. Eckhard, F.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 12, S. 276.
204. Neubauer, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 43, S. 335. 1912.
205. Jacobsen, A.: Biochem. Zeitschr. Bd. 51, S. 443. 1913.
206. Eckhardt, C.: Beitr. Bd. 8, S. 77. 1879.
207. Kaufmann: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 118, S. 894. 1894.
208. Battez: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 65, II, S. 721. 1908.
209. Bang, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 49, S. 40. 1913.
210. Lambert M. et L. Garnier: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 53, S. 331. 1901
211. Fröhlich, A. und L. Pollak: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 77, S. 265. 1914.
212. Nicloux, M.: Les Anesthésiques généraux. Paris 1908.

213. Burn: Journ. of physiol. Bd. 49. Proceedings 12. 1915.
214. Stenström: Biochem. Zeitschr. Bd. 58, S. 472. 1914.
215. Schur und Wiesel: Wien. klin. Wochenschr. Nr. 8. 1908.
216. Elliot: Journ. of physiol. Bd. 44, S. 374. 1912.
217. Roß and Davis: Americ. Journ of physiol. Bd. 53, S. 391.
218. Hirsch, E.: Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 94, 1915.
219. Melzer and Auer: Americ. Journ. of physiol. Bd. 14, S. 371. 1905.
220. Underhill and Closson: Americ. Journ. of physiol. Bd. 15, S. 321. 1906.
221. Kleiner and Meltzer: Journ. of biol. chem. Bd. 24, Proceedings 20. 1916.
222. Falta, W. und Pristley: Berl. klin. Wochenschr. S. 2102. 1911.
223. Eppinger, Falta und Rudinger: Zeitschr. f. klin Med. Bd. 66, S. 1. 1908 u. Bd. 67, S. 380. 1909.
224. Masing: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 431. 1912.
225. Bornstein, A. und K. Holm: Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 1695. 1922.
226. Pechstein: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 12. 1913.
227. Dresel und Peiper: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 16, S. 327. 1914.
228. Lesser, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 102, S. 304. 1920.
229. Falta, W. und Pristley: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71. 1910.
230. Miyauchi, K.: Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 18, S. 447. 1916.
231. v. Moraczewski und Lindner: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 121, S. 431.
232. Elias, H. und U. Sammartino: Biochem. Zeitschr. Bd. 117, S. 10. 1921
233. Peters, J. P. und H. R. Geyelin: Journ. of biol. chem. Bd. 31, S. 471. 1917.
234. Macleod und Fulk: Americ. Journ. of physiol. Bd. 42, S. 193.
235. Tatum, A. L.: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 17, S. 1921. 395.
236. Lesser, E.: Ergebn. d. inn. Med. Bd. 16, S. 279. 1919.
237. Langfeldt, E.: Journ. of biol. chem. Bd. 46, S. 381. 1921.
238. Pollak, L.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61, S. 149. 1909.
239. Biedl und Offer: Wien. klin. Wochenschr. S. 153. 1907.
240. Miculicich: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 128. 1912.
241. Partos, A. und Fr. Katz-Klein: Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 25, S. 98. 1921.
242. Bang, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. 65, S. 296.
243. Van Eweyk: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 227, S. 113. 1920.
244. Mc Danell und F. Underhill: Journ. of biol. chem. Bd. 29, S. 251. 1917.
245. Underhill, F.: Journ. of biol. chem. Bd. 25, S. 447.
246. Morita, S.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 78, S. 245. 1915.
247. Mayer, P.: Biochem. Zeitschr. Bd. 40, S. 441. 1912 u. Bd. 49. S. 486. 1913.
248. Ringer: Journ. of biol. chem. Bd. 15, S. 145. 1913.
249. Dakin und Janney: Journ. of biol. chem. Bd. 15. 1913.
250. Geelmuyden: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 73, S. 176. 1911.
251. Pollak, L.: Biochem. Zeitschr. Bd. 127, S. 120. 1922.
252. Kaufmann: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 118, S. 716. 1894.
253. Butte: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 46, S. 166 u. 705. 1894.
254. Levene: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 8, S. 337. 1894.
255. de Corral, J.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 68, S. 395. 1915.
256. Eiger, M.: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 30, S. 445. 1915.
257. Raphael: Dtsch. med. Wochenschr. S. 451. 1899.
258. Wertheimer, E. und G. Battez: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 66, S. I, 1059. 1909 u. Bd. 67, S. II, 357. 1909.
259. Mc Guigan, H.: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 8, S. 407. 1916.
260. Roß: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. 12.
261. Bornstein, A. und Vogel: Biochem. Zeitschr. Bd. 118, S. 1. 1921; Bd. 122, S. 274. 1921 u. Bd. 126, S. 56. 1922.
262. Wertheimer und Battez: siehe Nr. 258.
263. Hamman, L. und Hirschmann: Arch. of internal med. Bd. 20, S. 761. 1917.
264. Rudisch: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 15, S. 469. 1909.
265. Forscheimer, O.: Americ. Journ. of the med. sciences Bd. 141, S. 164. 1911.
266. Elliot: Journ. of physiol. Bd. 44, S. 374. 1912.

267. Tscheboksaroff: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. **187**, S. 59. 1911.
268. Dale, H. H. und P. L. Laidlaw: Journ. of physiol. Bd. **45**, S. 1. 1912.
269. Stewart und Rogoff: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Bd. **16**, S. 71. 1921.
270. Mann, F. C. and J. B. Mayath: Americ. Journ. of physiol. Bd. **55**, Proceedings 285. 1921 u. Americ. Journ. of the med. sciences. Bd. **161**, S. 37. 1921.
271. Keeton and Roß: Americ. Journ. of physiol. Bd. **48**, S. 146. 1919.
272. Mc Guigan and Roß: Journ. of biol. chem. Bd. **31** u. Bd. **33**.
273. Thiel (Minkowski): Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **23**, S. 142. 1887.
274. Pick, Fr.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **33**, S. 305. 1894.
275. Macleod: Americ. Journ. of physiol. Bd. **23**, S. 270. 1908/09.
276. Schenk: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. **57**, S. 553. 1894.
277. Marcuse: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **26**, S. 225. 1894.
278. Minkowski: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **21**, S. 41. 1886.
279. Kaufmann: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. **46**, S. 233. 1894.
280. Kausch: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **39**, S. 219. 1897.
281. Macleod and Pearce: Americ. Journ. of physiol. Bd. **32**, S. 184. 1913.
281a. — — Zentralbl. f. Physiol. Bd. **26**, S 1311. 1913
282. Patterson and Starling: Journ. of physiol. Bd. **47**, S. 137. 1913.
283. Langendorf: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. S. 139. 1887.
284. Sachs, H : Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **38**, S. 87. 1899.
285. Fischler, F.: Physiol. u. Pathol. d. Leber. Berlin 1916.
286. de Filippi: Zeitschr. f. Biol. Bd. **50**, S. 38. 1908.
287. Burghold, F.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **90**, S. 60. 1914.
288. Erdélyi: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **90**, S. 62. 1914.
289. Michaud: Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. Bd. **28**, S. 561. 1911.
290. Fischler und Bardach: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **76**, S. 435. 1912
291. Draudt: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **72**, S. 457. 1913.
292. Underhill and Fine: Journ. of biol. chem. Bd. **10**, S. 271. 1911.
292a. Underhill, F.: Journ. of biol. chem. Bd. **10**, S. 159. 1911.
292b. — Journ. of biol. chem. Bd. **17**, S. 293, 295, 299. 1914.
292c. — and Hogan: Journ. of biol. chem. Bd. **20**, S. 203. 1915.
293. Wells: Journ. of exp. med. Bd. **10**, S. 457. 1908.
294. Neubauer, E. und O. Porges: Biochem. Zeitschr. Bd. **32**, S. 290. 1911.
295. Neubauer, E.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **61**, S. 387. 1909.
296. Frank und Isaac: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **64**, S. 274. 1911.
297. Walko: Zeitschr. f. Heilk. Bd. **22**, S. 8. 1901.
298. Hohlweg, H.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. **97**.
299. Roubitschek: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. **108**. S. 186. 1912.
300. Rettig, H.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **76**, S. 345. 1914.
301. Tachau: Dtsch. med. Wochenschr. S. 686. 1913.
302. Gilbert et Baudouin: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. **65**, S. 710. 1908.
303. Tannhauser und Pfister: Münch. med. Wochenschr. Bd. **60**, S. 2155. 1913.
304. Isaac: S., Berl. klin. Wochenschr. S. 941. 1919 u. Med. Klinik S. 1207, Nr. 47. 1920,
305. Traugott: Zit. nach Gottschalk (Nr. 306).
306. Gottschalk, A.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. **26**, S. 34. 1922.
307. Spence and Brett: Lancet S. 1362. 1921.
308. Kahler und Machold: Wien. klin. Wochenschr. 1922.
309. Bauer, R.: Wien. med. Wochenschr. Nr. 1. 1906.
309a. — Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk., Wien. Beil. 12 (zum Protokoll d. Sitzung vom 18. 10. 1906.)
310. Lesser, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. **119**, S. 108. 1921.
311. Löwy, J.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. **120**, S. 131. 1916.
312. Tatum, A. L.: Journ. of biol. chem. Bd. **41**, S. 59. 1920.
313. Biedl: Innere Sekretion. 4. Aufl. 1922.
314. Böe: Biochem. Zeitschr. Bd. **64**, S. 451. 1914.

315. Janney and Isaacson: Arch. of internal med. Bd. **22**, S. 160. 1918.
316. Underhill and Blatherwick: Journ. of biol. chem. Bd. **19**, S. 111. 1914 u. Bd. **18**, S. 87. 1914.
317. Hunter: Quart. Journ. of med. Bd. 8, S. 1. 1914.
318. Underhill and Hilditch: Americ. Journ. of physiol. Bd. **25**, S. 66. 1909.
318a. — Americ. Journ. of physiol. Bd. **27**, S. 331. 1911.
319. Pick, E. P. und Fr. Pineles: Biochem. Zeitschr. Bd. **12**, S. 473. 1908.
320. Ritter und Weiland: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. **19**, S. 118. 1917.
321. Geyelin: Arch. of internal med. Bd. **16**, S. 975. 1915.
322. Denis, W., J. C. Aub, A. S. Minot: Arch. of internal med. Bd. **20**, S. 964. 1917.
323. Forschbach und Severin: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **75**, S. 168. 1914.
324. Hirschl, J.: Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. Bd. **22**, S. 197. 1902.
325. Knöpflmacher: Wien. klin. Wochenschr. Nr. 9. 1904.
326. Janney and Henderson: Arch. of internal med. Bd. **26**, S. 797. 1920.
327. Flesch: Bruns Beitr. z. klin. Chir. Bd. **82**, S. 236.
328. Herz, A.: Wien. med. Wochenschr. S. 2079. 1908.
329. Kuriyama: Americ. Journ. of physiol. Bd. **48**, S. 481. 1917.
330. Cramer and Krause: Proc. of the royal soc. Serie B. Bd. **86**, S. 550. 1913.
331. Parhon: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Bd. **15**, S. 76. 1913.
332. Abelin: Biochem. Zeitschr. Bd. **102**, S. 39. 1920.
333. Klose: Ergebn. d. inn. Med. Bd. **10**, S. 167.
334. Port: Dtsch. med. Wochenschr. S. 69. 1913.
335. Bing und Jakobsen: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. **118**, Heft 5 u. 6.
336. Kahler, H.: Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. Bd. **1**, S. 432. 1914.
337. Rolly und Oppermann: Biochem. Zeitschr. Bd. **48**, S. 471. 1913.
338. Kilian, J.: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. New York. Bd. **17**, S. 91. 1920.
339. Cummings and Piness: Arch. of internal med. Bd. **19**, S. 777. 1917.
340. Hahn und Offenbacher: Dtsch. med. Wochenschr. S. 1298. 1919.
341. Rosenberg: Klin. Wochenschr. Bd. **1**, S. 360. 1922.
342. Hastings and Murray: Journ. of biol. chem. Bd. **46**, S. 233. 1921.
343. Underhill and Nellans: Journ. of biol. chem. Bd. **48**, S. 557. 1921.
344. Watanabe, C. K.: Journ. of biol. chem. Bd. **33**, S. 253. 1918; Bd. **34**, S. 65 u. 73. 1918; Bd. **36**, S. 531.
345. Hirsch, R.: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. **3**, S. 39 u. Bd. **5**, S. 233.
346. Edmunds: Journ. of physiol. Bd. **18**, S. 52. 1913.
347. Underhill and Saiki: Journ. of biol. chem. Bd. **5**, S. 225. 1908.
348. Stoland, O.: Americ. Journ. of physiol. Bd. **33**, S. 283. 1914.
349. Aschner: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. **146**, S. 1. 1912.
349a. — Berl. klin. Wochenschr. S. 772. 1916.
350. Camus et Roussy: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. **76**, S. 299. 1914.
351. Goetsch, Cushing and Jacobson: Bull. of Johns Hopkins hosp. Bd. **22**, S. 165. 1911.
352. Weed, Cushing and Jacobson: Bull. of Johns Hopkins hosp. Bd. **24**, S. 40. 1913.
353. Keeton and Becht: Americ. Journ. of physiol. Bd. **39**, S. 109. 1916.
354. Borchardt: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **66**, S. 332. 1908 u. Dtsch. med. Wochenschr. S. 946. 1918.
355. Kraus, E. J.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. **228**, S. 68. 1920.
356. Fry, H. J. B.: Quart. Journ. of med. Bd. 8, S. 277. 1914/15.
357. Franchini: Berl. klin. Wochenschr. Nr. 14—16. 1910.
358. Cushing: Americ. Journ. of the med. sciences. S. 473. 1910.
359. Miller: Arch. of internal med. Bd. **9**, S. 601. 1912.
360. Bernstein und Falta: Zit. nach W. Falta. Erkrankungen der Blutdrüsen S. 222. 1913.

361. Falta und Priestley: Zit. nach W. Falta. Erkrankungen der Blutdrüsen S. 222. 1913.
362. Porges, O.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **69**, S. 341. 1910.
363. Bierry et Malloizel: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. **65**, S. 232. 1908.
364. Frank und Isaac: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. **7**, S. 326. 1909.
365. Stewart and Rogoff: Americ. Journ. of physiol. Bd. **46**, S. 90. 1918.
365a. Kuriyama: Journ. of biol. chem. Bd. **34**, S. 287.
366. Pollak, L.: Biochem. Zeitschr. Bd. **127**, S. 120. 1922.
367. Stewart and Rogoff: Americ. Journ. of physiol. Bd. **44**, S. 543. 1917.
368. Porges, O.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **70**. 1910.
369. Schwarz, O.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. **134**, S. 259. 1910.
370. Kahn und Starkenstein: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. **139**, S. 181. 1911 u. Bd. **140**, S. 325.
371. Grünwald, H. F.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **64**, S. 147. 1910.
372. Rosenthal: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **75**, S. 99. 1914.
373. Kuriyama: Journ. of biol. chem. Bd. **34**, S. 299. 1918.
374. Bernstein: Berl. klin. Wochenschr. S. 1794. 1911.
375. Grote: Münch. med. Wochenschr. S. 1614. 1916.
376. Purjesz: Wien. klin. Wochenschr. S. 1420. 1913.
377. Rosenow und Jaguttis: Klin. Wochenschr. Bd. **1**, S. 358. 1922.
378. Wagner, R. und J. Parnas: Med. Klinik. Nr. 5. 1922.
379. Pollak, L.: Wien. med. Wochenschr. Nr. 15. 1910.
380. Billigheimer, E.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. **136**. 1921.
381. Zülzer, G.: Dohrn und Marxer, Dtsch. med. Wochenschr. S. 1380. 1908.
381a. — Berl. klin. Wochenschr. S. 474. 1907.
382. Mayer, A.: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. **60**, I. S. 219.
383. Frouin: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. **60**, I. S. 216.
384. Hédon, E. et G. Giraud: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. **83**, S. 1310. 1920. Ref. nach Kongr.-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. **16**, S. **69**. 1921.
385. Parnas, J. und R. Wagner: Wien. med. Wochenschr. Nr. 25 u. 27. 1921. (Sitz.-B.)
385a. — — Med. Klinik. Nr. 5. 1922.
385b. — — Biochem. Zeitschr. Bd. **127**, S. 55. 1922 u. Bd. **125**, S. 361. 1921.
386. Pollak, L.: Med. Klinik. Nr. 31. 1921 u. Sitzungsber. d. Wien. biol. Ges. vom 18. 1. 1921 in Med. Klinik 1921 (10./II.) S. 182.
387. Blum, P.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. **161**, S. 516.
388. Morawitz, P.: Verhandl. d. Ges. dtsch. Narturforsch. u. Ärzte, Ref. innere Sekretion. S. 316. 1911.
389. Hamburger: Biochem. Zeitschr. Bd. **128**, S. 213. 1922 u. Brinkman, Quart. Journ. of exp. physiol. Bd. **12**, S. 2. 1919.
390. Meyer, H. H.: Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1913.
391. Lesser, E. J.: Ergebn. d. inn. Med. Bd. **16**, S. 279. 1919.
392. Isaac, S.: Therap. Halbmonatsschr. Bd. **35**, S. 129. 1921.
393. Pollak, L.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **61**, S. 149. 1909.
394. Kuriyama, S.: Journ. of biol. chem. Bd. **34**, S. 269. 1918.
395. Bang, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. **65**, S. 296.
396. Pflüger und Junkersdorf: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. **131**, S. 201. 1910.
397. Landsberg: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. **115**, S. 465. 1914.
398. Evans, C. L.: Journ. of physiol. Bd. **47**, S. 407.
399. Loewi, O. und Wesselko: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. **158**, S. 155. 1914.
400. Rona und Wilenko: Biochem. Zeitschr. Bd. **59**, S. 173. 1914.
401. Maclean: Zit. nach O. Loewi, Zentralbl. f. Physiol. Bd. **28**, S. 197. 1914.
402. Knowlton and Starling: Journ. of physiol. Bd. **45**, S. 146. 1912.
403. Külz, E.: Beitr. z. Kenntnis d. Glykogens. Marburg 1891.
404. Hergenhahn: Zeitschr. f. Biol. Bd. **27**, S. 215. 1890.

405. Prausnitz: Zeitschr. f. Biol. Bd. 26. S. 389. 1890.
406. Ott: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 71, S. 263.
407. Johannson, Billström und Hejl: Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 16, S. 263. 1904.
408. Toegel, Brezina und Durig: Biochem. Zeitschr. Bd. 50, S. 296. 1913.
409. Chauveau und Kaufmann: Cpt. rend. des hebdom. séances de l'acad. des sciences. Bd. 116, S. 463. 1893.
410. — — Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 116, S. 297. 1893.
411. Freund, H. und F. Marchand: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 78, S. 276. 1913.
412. — und Schlagintweit: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76, S. 303. 1914.
413. Allen, F. M. and Wishart: Journ. of biol. chem. Bd. 48, S. 129. 1920.
414. Brösamlen, O.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137, S. 299. 1921.
415. Allen, F. M.: Boston Journ. med. a. surg. S. 241. 1915.
416. Kleiner, J. S. and Meltzer: Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 12, S. 58. 1914/15.
417. Isaac, S.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol Chem. Bd. 100, S. 1. 1917.
418. Wilenko: Biochem. Zeitschr. Bd. 42, S. 44. 1912.
418a. — Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 71, S. 261. 1913.
419. Graham, Lusk: Zit. nach Cannon. Americ. Journ. of physiol. Bd. 33, S. 356.
420. Bornstein, A.: Biochem. Zeitschr. Bd. 114, S. 157. 1921.
420a. — und E. Müller: Biochem. Zeitschr. Bd. 126, S. 64. 1922.
421. Loewi, O.: Therap. Monatsh. Bd. 32. S. 350. 1918.
422. Wilenko: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 71, S. 261. 1913.
422a. Loewi und Wesselko: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 158, S. 155. 1914.
423. Hirose: Dtsch. med. Wochenschr. S. 1414. 1912.
424. Brugsch: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 18, S. 269. 1916.
425. Verzár: Biochem. Zeitschr. Bd. 44, S. 201. 1912.
425a. — und v. Fejer: Biochem. Zeitschr. Bd. 53, S. 140. 1913.
425b. — und Krauß: Biochem. Zeitschr. Bd. 66, S. 48. 1914.
426. Naunyn: Diabetes melitus. 2. Aufl. 1906.
427. Forschbach und Schäfer: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 82, S. 344. 1918.
428. Starling und Evans: Journ. of Physiol. Bd. 49, S. 67. 1914/15.
429. Hédon: Cpt. rend. soc. biol. 1897 und Reach: Biochem. Zeitschr. Bd. 33, S. 436.
430. Rohde, E.: Zeitschr. f. physiol Chem. Bd. 68, S. 181. 1910.
431. Evans: Journ. of physiol. Bd. 45, S. 213.
432. Knowlton and Starling: Journ. of physiol. Bd. 45, S. 146. 1912.
433. Patterson and Starling: Journ. of physiol. Bd. 47, S. 137. 1913.
434. Cruishank and Patterson: Journ. of physiol. Bd. 47, S. 381. 1913.
435. — Journ. of physiol. Bd. 47, S. 1. 1913.
436. Maclean and Smedley: Journ. of physiol. Bd. 45, S. 462. 1912/13.
437. Macleod und Pearce: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 26, S. 131. 1913 u. Americ. Journ. of physiol. Bd. 32, S. 184. 1913.
438. Kraus und Seiner: Biochem. Zentralbl. Bd. 66, S. 56. 1914.
439. Lesser: Biochem. Zeitschr. Bd. 103, S. 1. 1920.
440. Embden und Isaac: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 99, S. 297. 1917.
441. Zülzer, G.: Berl. klin. Wochenschr. S. 474. 1907.
442. Lattes: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 20, S. 215. 1919.
443. Fröhlich und Pollak: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 77, S. 299. 1914.
444. Lesser, E.: Biochem. Zeitschr. Bd. 103, S. 1. 1920.
445. — Biochem. Zeitschr. Bd. 55, S. 355. 1913.
446. Loewi, O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 59, S. 83. 1908.
447. Loewy, A. und S. Rosenberg: Biochem. Zeitschr. Bd. 67, S. 323. 1914.
448. Allen, F. M. and Wishart: Journ. of biol. chem. Bd. 42, S. 415. 1920.
448a. — Americ. Journ. of physiol. Bd. 54, S. 425. 1921 u. Bd. 160, S. 781. 1920.
449. Helly, K.: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 15, S. 464. 1914.
450. Paulesco: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, S. 562. 1920. Ref. nach Kongr.-Zentralbl. f. inn. Med. Bd. 14. 1921.

451. Bernstein und Falta: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. **127**, S. 1. 1918.
452. Czerna, S. und G. Kelemen: Biochem. Zeitschr. Bd. **66**, S. 63. 1914.
453. Bang, J.: Biochem. Zeitschr. Bd. **90**, S. 383. 1918.
454. Elias und Weiß: Berl. klin. Wochenschr. S. 951. 1921.
455. Langfeldt, E.: Acta med. scandinav. Bd. **53**, S. 1. 1920.
456. Epstein and Baehr: Journ. of biol. chem. Bd. **24**, S. 1. 1916.
457. Kleiner: Journ. of exp. med. Bd. **23**, S. 507. 1916.
458. Nishi: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. **61**, S. 186. 1909.
459. Porges, O.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **70**, Heft 3 u. 4.
460. Dresel, K.: Dtsch. med. Wochenschr. Bd. **46**, S. 1240. 1920.
461. Mansfeld und Pap: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. **184**, S. 281. 1920.
462. Parnas und v. Jasinski: Klin. Wochenschr. Bd. **1**, S. 2029. 1922.
463. Braun: Klin. Wochenschr. Bd. **1**, S. 1103. 1922.
464. Geiger und O. Loewi: Klin. Wochenschr. Bd. **1**, S. 1210. 1922. (Kurze Mitteilung.)
465. Arnoldi und Roubitschek: Dtsch. med. Wochenschr. S. 250. 1922.

Die folgende Abhandlung will kein Übersichtsreferat über die Diabetesliteratur der letzten Jahre geben. Sie beschäftigt sich in erster Linie mit dem Problem der Blutzuckerregulation, das heißt also mit der Frage, wieso es kommt, daß der Zuckergehalt des Blutes unter physiologischen Bedingungen eine relativ konstante, artspezifische Größe darstellt. Erst die Beantwortung derselben schafft die Grundlage, von welcher aus eine Erklärung der verschiedenen, teils natürlich entstandenen, teils experimentell erzeugten Blutzuckeranomalien (Hyper- und Hypoglykämien) in Angriff genommen werden kann. Insofern ist die vorliegende Arbeit gleichzeitig eine Abhandlung über die Pathogenese des Diabetes mellitus, als dessen zentrale Störung die Hyperglykämie angesehen werden muß. Im Gegensatz zu der Mehrzahl der Diabetestheorien, die in der Literatur vorliegen, welche fast ausschließlich auf das Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels bei dieser Krankheit eingestellt sind und durch dieses die Zuckerüberladung des Blutes zu erklären suchen, wird hier angestrebt, in das komplizierte Ineinanderarbeiten von Stoffwechselprozessen und Prozessen der Zuckerverteilung zwischen Blut und Gewebe Einblick zu gewinnen, welches das Wesen der Blutzuckerregulation ausmacht und das im Diabetes mellitus irgendwie gestört sein muß.

Der Stoff wurde so angeordnet, daß im ersten Kapitel das Verhalten des Blutzuckers unter physiologischen Bedingungen besprochen wird. Das zweite Kapitel enthält ein kritisches Referat über die toxischen und experimentellen Blutzuckeranomalien in ihrer Beziehung zu den verschiedenen Organsystemen; im dritten Abschnitt wird dann der Versuch unternommen, das vorliegende Beobachtungsmaterial in selbständiger Weise zu einer Synthese der normalen Blutzuckerregulation zu verwerten. Von der so gewonnenen Grundlage aus wird schließlich im vierten Kapitel der Mechanismus der wichtigsten Regulationsstörungen, insbesondere des Pankreasdiabetes erörtert.

Dank der Entwicklung der chemischen Methodik ist die Blutzucker-Literatur in den letzten Jahren ungeheuer angewachsen. Eine Ordnung dieses Materials unter einheitlichem Gesichtspunkt ist daher notwendig, und schon aus diesem Grunde scheint mir der Versuch, eine systematische Darstellung der Blutzuckerregulation zu geben, gerechtfertigt, wenn auch im gegenwärtigen Zeitpunkte viele Fragen noch nicht oder nur hypothetisch beantwortet werden können.

Einleitung.

In einem früheren Stadium der Blutzuckerforschung nahm man an, daß der Zuckergehalt des Blutes im normalen Organismus eine unveränderliche Größe darstellt. Jede Überschreitung desselben nach oben oder unten galt als pathologisch. Erst die weitere Bearbeitung des Gebietes lehrte, daß diese Vorstellung nicht zutrifft. Man erkannte, daß auch in der Norm nach jeder Zufuhr von Kohlehydraten alimentäre Hyperglykämie auftritt, man fand ferner, daß auch unter durchaus physiologischen Bedingungen, wie z. B. bei stärkerer Arbeitsleistung oder bei höhergradigen psychischen Erregungen der Blutzucker gesetzmäßige Schwankungen zeigt. Diese Erkenntnis führte nun wieder ins entgegengesetzte Extrem. Es schien fraglich, ob man überhaupt das Recht habe, von einer Konstanz des Blutzuckers zu reden, und selbst ein so guter Kenner dieses Gebietes wie H. Lüthje (1) sprach sich dahin aus, daß „das Dogma von der Blutzuckerkonstanz dringend revisionsbedürftig sei". Man kann heute wohl, ohne auf Widerspruch zu stoßen, sagen, daß diese Skepsis unberechtigt war. Der Blutzuckerspiegel behält tatsächlich unter sehr verschiedenen äußeren und inneren Bedingungen und, was insbesondere wichtig ist, sowohl bei ganz verschiedener Größe der Kohlehydratbestände des Körpers, als auch bei sehr verschiedener Intensität des Kohlehydratstoffwechsels sein charakteristisches Niveau bei. Nur unter ganz bestimmten, zum Teil bereits angeführten Umständen zeigt er gesetzmäßig verlaufende Abweichungen von der Norm. In dieser Hinsicht unterscheidet er sich aber nicht von anderen physiologischen Konstanten, sei es physikalischer oder chemischer Natur, die ja alle keine Konstanten im mathematischen Sinne sind. Auch die Bluttemperatur zeigt z. B. nicht nur gesetzmäßige Tagesschwankungen, sie ist ebenso wie der Blutzucker durch Nahrungszufuhr oder durch Muskelarbeit beeinflußbar. Trotzdem zweifelt niemand an der Berechtigung, von homoiothermen Organismen sprechen zu dürfen. Alle physiologischen Konstanten und ebenso auch der Blutzucker charakterisieren sich dadurch, daß sie nur durch ganz bestimmte äußere oder innere Umstände verändert werden, sonst aber unter sehr verschiedenen Bedingungen gleich bleiben. Ferner durch die Fähigkeit, nach dem Ablauf einer solchen gesetzmäßigen Störung sich mit großer Geschwindigkeit wieder auf das Normalniveau einzustellen. Vielen derselben ist außerdem eigentümlich, daß sie von Art zu Art verschieden sind, und so können wir auch beim Blutzucker von einem artspezifischen Werte sprechen.

Da somit aus der Erfahrung hervorgeht, daß der Blutzucker, zu mindestens der der höheren Wirbeltierklassen, den physiologischen Konstanten zuzurechnen ist, ist man gezwungen, die Existenz besonderer Einrichtungen im Organismus anzunehmen, die diese Konstanz erklären sollen. Zwischen Blut und Gewebe besteht ja ein dauernder Stoffaustausch, an dem auch der Zucker teilnimmt. Da die Gewebe kontinuierlich Zucker aus dem Blut entnehmen, muß, wenn das Zuckerniveau desselben konstant bleiben soll, von anderen Geweben immer wieder Zucker in gleicher Menge an das Blut abgegeben werden. Die Einrichtungen und Prozesse, welche diese richtige Abstimmung von Zuckerzufluß und Zuckerabfluß gewährleisten, bezeichnen wir als Blutzuckerregulation. Dieselbe ist demnach ein Spezialfall jenes Komplexes von Regulationsvorgängen, auf welchem die konstante Zusammensetzung der Blutflüssigkeit

bezüglich gewisser Bestandteile (Wasser, Salze, Eiweiß, Blutkörperchen usw.) beruht.

Da der Zucker nicht nur mit der Nahrung zugeführt wird resp. aus den Kohlehydraten derselben im Magen-Darmkanal entsteht (exogener Zucker), sondern auch dauernd im intermediären Stoffwechsel aus anderen Substanzen (Glykogen, Eiweiß, vielleicht Fett usw.) gebildet wird (endogener Zucker), muß man zwei verschiedene Arten der Blutzuckerregulation unterscheiden: die endogene Regulation beim hungernden oder kohlehydratfrei genährten Organismus und die exogene Regulation, welche die nach Kohlehydratzufuhr entstandene Hyperglykämie möglichst rasch auf die Norm zurückzuführen und das Blut von den Zuckerüberschüssen zu entlasten hat. Der Mechanismus dieser beiden Formen der Regulation ist in manchen Punkten verschieden.

I. Der Blutzucker unter physiologischen Verhältnissen.

Vorbemerkung.

Auf die chemische Seite der Methodik soll hier nicht näher eingegangen werden. In den letzten Jahren hat sich die Mikromethodik so weit entwickelt, daß sie die Makromethoden zum großen Teil verdrängt hat. Von den Mikromethoden wird in Deutschland und den nordischen Ländern die Methode von Bang (2) in ihrer letzten Ausgestaltung (3) am meisten angewendet, in Amerika scheinen sich verschiedene Modifikationen der Methode von Lewis-Benedict (4), sowie die Methode von Folin und Wu (5) der größten Beliebtheit zu erfreuen. Chemisch dürften diese drei Methoden einander gleichwertig sein, wie aus einer vergleichenden Untersuchung von Höst und Hatlehol (6) hervorgeht. Die Werte nach Bang sind etwas niedriger als die nach den beiden anderen Methoden, möglicherweise deshalb, weil nach den Untersuchungen von Ege (7) gerade beim Bangschen Verfahren die sogenannte Restreduktion, d. h. die Reduktion durch Substanzen, die nicht Traubenzucker sind, nicht mitbestimmt wird. In chemischer Hinsicht sind die Mikromethoden in der Hand des geübten Untersuchers den Makromethoden durchaus ebenbürtig, wenn man auf die notwendigen Kautelen Rücksicht nimmt, von welchen letzteren die ständige Kontrolle der verwendeten Normallösungen an Glukoselösungen von bekanntem Gehalt die wichtigste ist. Als physiologische Methoden sind sie ihnen bedeutend überlegen. Erst durch ihre Einführung wurde es möglich, Serienbestimmungen, d. h. Bestimmungen in Intervallen von 10 Minuten und weniger, durch längere Zeit hindurch auszuführen und auf diese Weise Blutzuckerkurven anzulegen, ohne eine Aderlaßhyperglykämie befürchten zu müssen. Auch die früher häufig beobachteten, auf psychischer oder nervöser Erregung beruhenden Ungleichmäßigkeiten der Blutzuckerwerte lassen sich bei dem Mikroverfahren, bei dem es nicht notwendig ist, größere Gefäße durch operative Maßnahmen freizulegen, vermeiden. Manche Frage der Blutzuckerregulation wurde überhaupt erst durch die Vervollkommnung der Mikromethodik der Bearbeitung zugänglich.

1. Die Verteilung des Blutzuckers zwischen Plasma und Blutkörperchen.

Schon die ältere Literatur hat sich mit diesem Problem viel beschäftigt. Zusammenstellungen hierüber findet man im Buch von Bang (8), sowie bei

Ege (9). Das Ergebnis dieser älteren Arbeiten war insofern unbefriedigend, als ihre Resultate außerordentlich verschieden ausfielen. Bald wurde der Zuckergehalt der Blutkörperchen gleich hoch wie der des Plasmas gefunden, bald wesentlich niedriger, manchmal aber auch höher. Die Befunde lauteten nicht nur für verschiedene Tierarten, sondern auch für die einzelnen Individuen derselben Art verschieden. Einen neuen Gesichtspunkt brachten die ungefähr gleichzeitig erschienenen Arbeiten von Falta und Richter-Quittner (10), sowie von Brinkmann und van Dam (11). Falta und Richter-Quittner vertreten die Ansicht, daß es sehr wesentlich darauf ankommt, welches gerinnungshemmende Agens man zur Gewinnung des Blutplasmas verwendet. Durch die üblichen Methoden der Gerinnungshemmung, wie Kälte oder Zusatz von Fluorid, Zitrat, Oxalat, soll nämlich die Membran der Blutkörperchen geschädigt und dadurch für Glukose permeabel werden. Daher findet man bei diesem Vorgehen auch in den Zellen beträchtliche, wenn auch schwankende Zuckermengen. Nur wenn man die Gerinnung durch Hirudin hintanhält und rasch zentrifugiert, gelingt es, die natürlichen Verhältnisse des strömenden Blutes zu erhalten. Die Zellen erweisen sich dann als völlig frei von Zucker, alle Dextrose ist im Plasma enthalten. Der aus dem Blutkörperchenvolumen und der Zuckeranalyse des Gesamtblutes berechnete Zuckergehalt des Plasmas stimmt mit dem im Hirudinplasma direkt bestimmten ausgezeichnet überein. Diese Angaben stießen aber auf den Widerspruch einiger Autoren [Hagedorn (12), Bönniger (13), Wishart (14)]. Immerhin hat sich Ege (9), der sich besonders gründlich mit der Nachprüfung dieser Befunde beschäftigte, dem Standpunkte von Falta insoweit genähert, als auch er bei gewissen Tierarten (Ziege, Rind, Kaninchen) die Blutkörperchen zuckerfrei findet. Dagegen wiesen in seinen Versuchen trotz Verwendung von Hirudinblut die Blutkörperchen des Hundes regelmäßig eine geringe, die des Menschen eine beträchtliche, ca. 75% des Plasmawertes betragende Zuckerkonzentration auf. Eine Aufklärung dieser Widersprüche versucht die Arbeit von Creveld und Brinkmann (15). Nach diesen Autoren steht die Änderung der Membrandurchlässigkeit der Blutzellen nicht so sehr mit dem Zusatz gerinnungshemmender Mittel als mit der ersten Phase des Gerinnungsvorgangs selbst in Zusammenhang. Auch Hirudin vermag aber diesen Beginn des Gerinnungsprozesses nicht immer mit Sicherheit hintanzuhalten, daher die ungleichmäßigen Resultate. Ihre eigene Methode der Gerinnungshemmung bestand ursprünglich in der Hindurchleitung indifferenter Gase durch das Blut; derzeit fangen sie das Blut in paraffinierten Gefäßen auf und zentrifugieren sehr rasch. Bei einem solchen Vorgehen wird der Zucker ausschließlich im Plasma gefunden, die Zellen sind nahezu völlig zuckerfrei. Zu dem gleichen Ergebnis kommt man auch, wenn man am lebenden Tier ein Stück einer Vene an beiden Enden abbindet, exstirpiert und dann das Blut innerhalb des Gefäßes zentrifugiert. Die Autoren glauben damit den Beweis erbracht zu haben, daß die Zellen des Blutes intravital keinen oder höchstens Spuren von Zucker enthalten. Das gilt sowohl für normales Blut als auch für verschiedene Hyperglykämien. In guter Übereinstimmung mit diesen Befunden steht auch eine ganz kürzlich erschienene Arbeit von Czaki (16), der das Plasma gleichfalls ohne Zusatz hemmender Substanzen bloß durch rasches Zentrifugieren gewinnt und dann ebenfalls in den Blutzellen nur eine äußerst geringe Menge reduzierender Substanz nachweisen kann.

Nur die Blutkörperchen von Diabetikern bilden nach seinen Untersuchungen eine Ausnahme, da sie regelmäßig eine gewisse Menge reduzierender Substanzen enthalten. Dies sogar dann, wenn der Zucker des Vollblutes nicht oder nur sehr wenig erhöht ist. Es ist allerdings fraglich, ob die in den Blutkörperchen der Diabetiker vorhandenen reduzierenden Substanzen tatsächlich Glukose sind, da nach Stepp (17) gerade im Diabetikerblut andere reduzierende Körper wie z. B. Azetaldehyd, enthalten sind, deren Lipoidlöslichkeit ein leichteres Eindringen in die Zellen verständlich erscheinen ließe. Nach einer Angabe von Bürger (18) scheint auch der Hämophilie in dieser Beziehung eine Ausnahmsstellung zuzukommen. Obwohl das Plasma eines solchen Falles ohne Zusatz gerinnungshemmender Agenzien gewonnen werden konnte, waren die Blutkörperchen doch zuckerhaltig. Es ist aber sehr wohl möglich, daß bei der Hämophilie das abnorme Verhalten der bei der Gerinnung beteiligten Faktoren die Blutzellen für Dextrose durchlässig macht[1]).

Wenn es sich bestätigen sollte, daß der gesamte Zucker des Blutes im Plasma enthalten ist, so wäre schon aus diesem Grunde die Forderung sicherlich berechtigt, die Analysen im Plasma und nicht im Vollblut auszuführen. Praktisch stehen dem aber gewisse Bedenken im Wege. Zur Plasmagewinnung benötigt man etwas größere Blutmengen, was bei Serienbestimmungen unter Umständen eine nicht zu unterschätzende Unbequemlichkeit bedeutet. Schwerer fällt ins Gewicht, daß wir die Bedingungen, unter welchen Plasma ohne Schädigung der Blutkörpermembran gewonnen werden kann, doch noch nicht so vollkommen beherrschen dürften, um mit Sicherheit einen Zuckerverlust des Plasmas durch Übertritt von Glukose in die Zellen zu verhüten. Es wird daher vorläufig ratsam sein, den Zucker für gewöhnlich im Vollblut zu bestimmen. Gerade die Erkenntnis, daß der Zucker nur im Plasma und nicht in den Körperchen enthalten ist, gestattet ein solches Vorgehen, da dann die Zuckerkurven des Vollblutes und des Plasmas in der Mehrzahl der Fälle einander parallel laufen müssen. Auch spricht die große Gleichmäßigkeit der Blutzuckerkurven, die am Vollblut gewonnen wurden, für die Berechtigung eines solchen Verfahrens. Fast die ganze Lehre von der Blutzuckerkonstanz basiert auf solchen Bestimmungen. Nur dort, wo es im Verlauf eines Versuches, z. B. nach Infusion größerer Flüssigkeitsmengen zu einer stärkeren Verschiebung der Relation Plasma zu Zellen kommt, oder wo es sich um den Vergleich der Blutzuckerwerte von Krankheitsfällen mit sehr verschiedenen Blutkörperchenzahlen (Oligozythämien und Polyzythämien, Hydrämien) handelt, ist die Bestimmung des Plasmazuckers vorzuziehen. Doch genügt auch eine solche nicht, um volle Einsicht in die Blutzuckerverhältnisse des betreffenden Falles zu gewinnen, sie bedarf vielmehr noch der Ergänzung durch Feststellung des Blutkörperchenvolumens oder der Trockensubstanz des Blutes. Es kann nämlich für viele Fragen nicht belanglos

[1]) Nachtrag bei der Korrektur: Der Stand der Frage hat sich im Laufe des letzten Jahres neuerdings verschoben. Weder Brann (463) noch Folin und Berglund (73) noch schließlich Parnas und Jasinski (462) konnten die Befunde von Falta und R., resp. Creveld und Brinkmann bestätigen. Alle drei Autoren kommen vielmehr zu dem Ergebnis, daß die Blutkörperchen des Menschen nahezu ebensoviel Zucker enthalten wie das Plasma, gleichgültig ob das letztere mit oder ohne Zusatz gerinnungshemmender Substanzen gewonnen wurde. Die Angelegenheit ist also noch immer nicht als spruchreif zu bezeichnen.

sein, ob bei gleicher Zuckerkonzentration des Plasmas in dem einen Falle ein zellarmes, in dem anderen ein polyzythämisches Blut durch die Gefäßbahn zirkuliert. Dies kommt z. B. bei einer Untersuchung über die Beziehungen der Zuckerausscheidung zur Blutzuckerkonzentration in Betracht; trotz gleicher Plasmakonzentration müssen bei einem zellarmen Blut ceteris paribus viel mehr Zuckermoleküle in der Zeiteinheit mit der Glomerulusmembran in Berührung treten als bei einem zellreichen Blut und muß daher die Zuckerausscheidung im ersten Falle größer sein.

Aus der Feststellung, daß der Zucker zur Gänze im Plasma gelöst ist, würde nicht unbedingt hervorgehen, daß die Tätigkeit der Blutzuckerregulation speziell darauf gerichtet sein muß, gerade die Zuckerkonzentration des Plasmas auf einer bestimmten Höhe zu erhalten. Es wäre trotzdem denkbar und manche Beobachtungen sprechen dafür, daß es das Bestreben der Regulation ist, in erster Linie die in der Volumeinheit Vollblut enthaltene Zuckermenge auf einen bestimmten konstanten Wert einzustellen[1]). Handelte es sich nämlich nur um die Regulation des Zuckerspiegels im Plasma, dann müßte bei einer Oligozythämie der Zuckergehalt des Vollblutes immer über, bei einer Polyzythämie unter der Norm liegen, weil im ersteren Falle in der Volumeinheit Blut relativ viel, im zweiten Falle relativ wenig Plasma enthalten ist. Dies wird jedoch durch die Beobachtung nicht bestätigt. Bei beiden Krankheiten sind die Werte entweder normal oder liegen gelegentlich sogar über der Norm, das letztere wahrscheinlich deshalb, weil andere Einflüsse (Anoxybiose) die Blutzuckerregulation stören. Wie sich der Blutzucker bei vorübergehenden Schwankungen im Wassergehalt des Blutes, z. B. nach Infusion isotonischer Salzlösungen einstellt, wird verschieden beantwortet. So findet Naito (19) nach Infusion 1%iger Kochsalzlösung unveränderte Zuckerwerte im Gesamtblute trotz beträchtlicher Hydrämie, Schenk (20) dagegen verzeichnet beim Menschen nach intravenöser Infusion physiologischer Kochsalzlösung eine gleichzeitig mit der Blutverwässerung auftretende Hypoglykämie, die jedoch stärker war als der Verdünnung entsprochen hätte. Nach Traubenzuckerinfusion werden die bezüglichen Verhältnisse noch unübersichtlicher, zumal wenn der Zucker, wie dies meist geschehen ist, lediglich im Vollblut bestimmt wird. Jedenfalls zeigt sich kein Parallelismus zwischen Hydrämie und der Zuckerkonzentration des Gesamtblutes. Gewöhnlich nimmt die letztere bereits wieder normale Werte an, lange bevor der Wassergehalt des Blutes zur Norm zurückgekehrt ist (Fischer-Wishart (22), Bürger und Hagemann (23) u. a.). Eine besondere Anschauung über die Aufgabe der Blutzuckerregulation wird von Epstein und Baehr (24) vertreten. Nach diesen Autoren soll das Bestreben des Organismus dahin gehen, nicht die Zuckerkonzentration des Blutes, sondern die Gesamtsumme des Blutzuckers, d. h. also die Zuckermenge, die zu einem Zeitpunkt in der gesamten Blutmenge des Körpers vorhanden ist, auf einem bestimmten Wert zu erhalten. Diese Annahme leiten sie aus der Existenz der Aderlaßhyperglykämie ab. Der Blutzucker soll nach Aderlaß lediglich deshalb ansteigen, weil mit dem abgelassenen Blut auch ein Teil des Zuckers verloren gegangen ist und der Organismus dieses Defizit durch Zunahme der Zuckerkonzentration in der restierenden Blutmenge auszugleichen bestrebt ist. Eine solche Schlußfolgerung scheint mir jedoch verfehlt zu sein. Die Autoren übersehen, daß die Hyperglykämie noch zu einer Zeit bestehen bleibt, wo die Gesamtblutmenge durch das auf den Aderlaß folgende Einströmen von Gewebswasser nicht nur wieder auf den früheren, sondern sogar auf einen höheren Stand als zuvor gestiegen ist. Die Gesamtmenge des Blutzuckers ist also nach dem Aderlaß sicher größer als vor demselben.

---

[1]) In diesem Falle müßte der Regulationsapparat, vor allem sein wichtigster Bestandteil, die Leber, nicht nur für die Zuckerkonzentration des Plasmas empfindlich sein, sondern auch in irgendeiner Weise gleichsam ein Gefühl für die Relation Plasma: Blutkörperchen besitzen. Daß der Organismus über den Stand dieser Relation orientiert sein muß, geht schon daraus hervor, daß er trotz dauernden Untergangs und Elimination der zelligen Elemente des Blutes doch immer gerade so viel von denselben nachliefert, um ihre Zahl auf einer bestimmten Höhe zu erhalten. Übrigens scheint nach neueren Untersuchungen die Leber gerade bei der Regulation des Verhältnisses zwischen Plasma und Zellen eine wichtige Rolle zu spielen (Lamson [21]).

2. Der sogenannte nicht dialysable (kolloidale) Anteil des Blutzuckers.

Diese Frage wird mit Unrecht häufig mit der des sog. sucre virtuel zusammengeworfen. Unter letzterem verstehen bekanntlich Lépine und die anderen Autoren, die sich mit diesem Gegenstand beschäftigt haben, einen Zucker, der aus unbekannten, nicht reduzierenden Vorstufen erst durch Kochen des Blutes mit verdünnten Säuren oder durch Spaltung mittels glykosidspaltender Fermente gebildet wird [1]). Der sucre virtuel wird also bei den gewöhnlichen Zuckeranalysen nicht mitbestimmt. Die Angaben über den kolloidalen Zucker beziehen sich aber auf eine direkt reduzierende Substanz, die bei der gewöhnlichen Zuckerbestimmung mitbestimmt wird und die einen größeren oder kleineren Teil des Blutzuckers ausmachen soll. Man stellt sich darunter lose Verbindungen von Traubenzucker mit kolloiden Körpern (Eiweiß, Lipoide) vor. Dialysierversuche von Asher (25), sowie von Michaelis und Rona (26) hatten es bereits wahrscheinlich gemacht, daß der gesamte Zucker des Blutes dialysabel ist und somit kein Grund vorliegt, eine besondere kolloide Zustandsform desselben anzunehmen. Immerhin waren gegenüber diesen Versuchen einige Bedenken offen geblieben; insbesondere war nicht ausgeschlossen, daß während der Dauer der Dialyse die kolloide Form des Zuckers allmählich in die kristalloide Form umgewandelt wird. In sehr überzeugender Weise haben jedoch neuerdings Heß und Mac Guigan (27) dargetan, daß der Zucker des strömenden Blutes zur Gänze als frei gelöst angesehen werden muß. Sie haben sich der Methode der Vivodialyse bedient, die von Abel (28) und Mitarbeitern angegeben worden ist. Bei diesem Verfahren wird ein Dialysierapparat, bestehend aus einem System von Kollodiumröhren nach Art einer Stromuhr zwischen eine Arterie und Vene des lebenden Tieres eingeschaltet. Besondere Vorkehrungen machten es möglich, auch ohne Zusatz gerinnungshemmender Mittel jede Gerinnung hintanzuhalten. Das Blut dialysierte dabei gegen eine isosmotische Salzlösung. Unter optimalen Bedingungen war bereits nach einer Stunde Gleichgewicht zwischen der Zuckerkonzentration des Blutes und der des Dialysats hergestellt. Dabei stieg der prozentische Zuckergehalt des letzteren zu gleicher Höhe wie der im Blutplasma.

Schwer vereinbar mit diesen durch Vivodialyse gewonnenen Resultaten sind allerdings Befunde der letzten Zeit, die sich bei der Ultrafiltration von Blutserum ergeben haben. Sowohl de Haan und van Creveld (33) als Rusnyak (34) haben festgestellt, daß bei der Ultrafiltration von Serum das Filtrat einen niedrigeren Zuckergehalt aufweist als das Ausgangsmaterial. Es hat also nur

[1]) Wieviel von diesen durch Säurespaltung usw. entstandenen reduzierenden Substanzen wirklich Dextrose ist, ist noch nicht klargestellt. Jedenfalls spielt der sucre virtuel in der Frage der Blutzuckerregulation schon deshalb keine Rolle, weil sich die Angaben über die Blutzuckerkonstanz und ihre Störungen ausschließlich auf direkt reduzierenden Zucker beziehen. Übrigens konnten in neueren Untersuchungen weder Mc Leod (29) noch Ege (30) die Angaben Lépines, daß bei der Autodigestion des Blutes mit oder ohne Zusatz glykosidspaltender Fermente eine Zunahme der Reduktion erfolgt, bestätigen. Im Blut selbst dürften also unter physiologischen Bedingungen keine nennenswerten Zuckermengen aus Vorstufen entstehen. Dagegen repräsentieren gewisse dextrinartige Kohlehydratkomplexe in den Organen, die besonders von Parnas und Wagner (31) studiert wurden, eine Art sucre virtuel der Gewebe. Sie sollen nach Palmer (32) nur im Herzen und in der Skelettmuskulatur vorkommen.

ein Teil des Zuckers die Kollodiummembran passiert, während ein Teil im Rückstand verblieben ist. Der prozentische Anteil des nicht filtrierenden Zuckers wechselte übrigens in den einzelnen Versuchen sehr stark. Ferner besteht eine Unstimmigkeit zwischen beiden Arbeiten in der Hinsicht, daß nach Rusnyak auch der überschüssige Zucker bei Diabetes und anderen Hyperglykämien nur zum Teil filtrierbar sein soll, während nach den holländischen Autoren dieses Zuckerplus ganz aus freiem Zucker besteht. Jedenfalls unterscheidet sich der Zucker bezüglich der Ultrafiltration auffällig von anderen Kristalloiden des Blutes, wie z. B. Kochsalz oder Reststickstoff, die im Filtrat sogar in etwas höherer Konzentration erscheinen als im Ausgangsmaterial, weil in letzterem nur ein Teil des Wassers als Lösungswasser in Betracht kommt, während der andere Teil (Polanyis nichtlösender Raum) als Quellungswasser der Eiweißkörper fungiert. Es ist vorläufig nicht möglich, ein Urteil über die Bedeutung der mittels Ultrafiltration erhobenen Befunde für physiologische Verhältnisse zu gewinnen. Die Vivodialyse ist ein Verfahren, das den natürlichen Verhältnissen so nahe kommt, daß man nur ungern die dabei gewonnenen Resultate gegen die mittels Ultrafiltration erhobenen zurückstellen wird. Weitere Arbeiten auf diesem Gebiete müssen abgewartet werden.

3. Der Blutzuckergehalt in verschiedenen Gefäßgebieten.

Der größere Teil der Angaben über den Zuckergehalt des Blutes und eigentlich die ganze Lehre von der Blutzuckerkonstanz und ihren Veränderungen unter pathologischen Bedingungen basieren auf der Untersuchung des peripheren venösen oder Kapillarblutes. Zwischen diesen beiden besteht, wie mehrfach festgestellt wurde, kein Unterschied. Dagegen ist von vornherein zu erwarten, daß das Blut im zuführenden und abführenden Gefäß eines Organs sich bezüglich der Zuckerkonzentration unterscheiden muß, da die Gewebe ja beständig dem Blute Zucker entnehmen (oder wie die Leber Zucker an das Blut abgeben). Fraglich kann nur sein, ob die Unterschiede, die sich bei einmaliger Passage durch ein Organ ausbilden (denn weiterhin wird ja das Defizit von der Leber wieder ausgeglichen), genügend groß sind, um dem analytischen Nachweis zugänglich zu sein. Schon bald nach Entdeckung des Blutzuckers hat man sich mit derartigen Fragen beschäftigt, zum Teil bereits Claude Bernard selbst, weiterhin besonders Chauveau und Kaufmann (35), wofür die berühmten Versuche der letzteren am arbeitenden Kaumuskel des Pferdes ein bekanntes Beispiel sind. Doch ist die Zuverlässigkeit mancher älterer Untersuchungen dieser Art zweifelhaft, da der damalige Stand der chemischen Methodik der Aufdeckung so feiner Differenzen, wie sie hier in Betracht kommen, kaum gewachsen war. Eine neuere Bearbeitung dieses Themas stammt von Henriques und Ege (36) (Mikromethode von Bang). Das gleichzeitig aus dem rechten Herzen resp. der Vena cava superior und aus der Karotis entnommene Blut weist denselben Zuckergehalt auf. Die Lunge entnimmt also bei einmaliger Passage Zuckermengen, die unterhalb der Fehlergrenze der Methodik liegen. Auch die Differenzen zwischen dem Blut aus der Vena cava inferior und dem der Karotis betrugen durchschnittlich nicht mehr als 3—4 mg pro 100 ccm Blut, ein Betrag, der gleichfalls kaum die Fehlergrenze überschreitet. Im Arbeitsversuch (rhythmische Kontraktion oder Tetanus des belasteten Beines) wurden

die Unterschiede nicht größer. Bei glykogenreichen Tieren waren die Resultate ungleichmäßiger, indem hier öfter das Blut der Vene zuckerreicher gefunden wurde als das der Arterie, so daß man an eine Abgabe von Zucker aus den Muskeln an das Blut denken kann. Doch sind auch hier die Differenzen zu gering, um sichere Schlüsse zu erlauben. Die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes ist offenbar zu groß, als daß bei einmaliger Passage ein nennenswerter, dem Nachweis zugänglicher Zuckerschwund zustande kommen könnte. Nur dann, wenn durch Zuckerinfusionen eine künstliche Hyperglykämie erzeugt wurde, enthielt das Blut der zuführenden Arterie unmittelbar nach Abschluß der Infusion deutlich mehr Zucker als das der abführenden Vene, fand also eine merkliche Ablagerung von überschüssigem Zucker statt. Einige Zeit nach der Infusion findet man wieder mehr Zucker in der Vene als in der Arterie, es scheint also ein Teil des deponierten Zuckers in das Blut zurückzuströmen.

Eine besondere Besprechung erfordert das Verhalten der Zuckerkonzentration in den Gefäßen der Leber. Bernstein und Falta (37) haben die Ansicht ausgesprochen, daß das Blut des sog. hepatopulmonalen, zwischen Leber und Lunge gelegenen Gefäßbezirks schon in der Norm einen stark schwankenden Zuckergehalt aufweisen und häufig hyperglykämisch sein dürfte, ein Verhalten, das bei Untersuchung des peripheren venösen Blutes deshalb nicht zum Ausdruck kommt, weil in den zwischen rechtes Herz und Peripherie eingeschalteten Kapillargebieten der überschüssige Zucker rasch abgelagert wird. Sie sprechen von einer inneren Hyperglykämie und meinen, daß man eine Blutzuckerkonstanz eigentlich nur für das periphere venöse Blut annehmen kann. Da die Leber wahrscheinlich die einzige Zuckerquelle des Blutes darstellt, ist es eigentlich selbstverständlich, daß das Blut der Lebervene etwas zuckerreicher sein muß als das der übrigen Gefäßgebiete. Fraglich ist wiederum nur, ob diese Differenz groß genug ist, um nachweisbar zu sein. Diesbezügliche Untersuchungen sprechen dagegen. Nonnenbruch (38) entnahm bei Kaninchen gleichzeitig Blut aus dem rechten Herzen, indem er durch die unverletzte Thoraxwand punktierte, und aus der Ohrvene. In der Norm fand sich keine Differenz. Bei Adrenalinhyperglykämie überstieg der Zuckergehalt des Herzblutes um einen sehr geringen Betrag den des peripheren Blutes. Ferner fanden McLeod (39—40) und Mitarbeiter keine wesentlichen Unterschiede in der Zuckerkonzentration der Blutproben, die sie möglichst gleichzeitig aus der Vena portae, Vena hepatica und Vena iliaca entnahmen. In der Norm liegt also die Zuckerausschüttung aus der Leber unter der Schwelle der Nachweisbarkeit. Während der Infusion von höherkonzentrierten Zuckerlösungen in eine Vene des Pfortaderwurzelgebietes war eine Zeitlang der Zuckergehalt im Stamme der Porta höher als in der Vena hepatica und dieser wieder etwa um den gleichen Betrag höher als in der Vena iliaca. Bei stärkerer Hyperglykämie findet also in der Leber eine Ablagerung von überschüssigem Zucker in nachweislicher Menge statt.

4. Die Artspezifität des Blutzuckers.

Zwischen den einzelnen Klassen der Wirbeltiere bestehen, wie schon seit langem bekannt ist, Unterschiede in der Höhe des Blutzuckers, die zwar absolut genommen nicht groß sind, aber konstant festgehalten werden. Diese Differenzen

können durch ein verschiedenes Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels bei den einzelnen Tierarten schon deshalb nicht erklärt werden, weil der letztere ja keine fixierte, sondern eine in ihrer Intensität beständig wechselnde Größe ist. Der Regulationsapparat der verschiedenen Tierklassen ist offenbar jeweils auf einen verschiedenen Blutzuckerwert eingestellt. Wieweit diese Spezifität geht, ob nicht nur die großen Klassen, sondern auch die Ordnungen und Arten sich durch ein besonderes Blutzuckerniveau charakterisieren, läßt sich noch nicht mit Bestimmtheit sagen. Manche Autoren nehmen solches an. So glauben Bierry und Faudard (41), daß einzelne Arten der Säugetiere sich bezüglich des Blutzuckers in bestimmter Weise unterscheiden, und wollen Beziehungen zwischen der Höhe des Zuckerspiegels und der Höhe der Normaltemperatur aufstellen. Nach ihnen hat der Hund mit einer durchschnittlichen Normaltemperatur von 39,2° Blutzuckerwerte zwischen 0,1 und 0,16‰, das Pferd 0.08—0,1‰ bei einer mittleren Temperatur von 37,7°. Es ist aber fraglich, ob die von ihnen ermittelten Unterschiede wirklich konstant vorhanden sind, da zur Zeit dieser Untersuchungen gewisse, für die Bestimmung des artcharakteristischen Wertes notwendige Kautelen, wie Nahrungsenthaltung, Fernhaltung von psychischen Erregungen, noch nicht bekannt waren. Mit der ungenügenden Rücksichtnahme auf diese Fehlerquellen dürfte es auch zusammenhängen, daß die Angaben über den Blutzucker für manche Tierarten so außerordentlich schwanken. So stellt z. B. Bang (8) nach den Angaben verschiedener Autoren Blutzuckerwerte des Hundes zusammen, die sich zwischen 0,08 und 0,22‰ bewegen. Danach könnte man überhaupt nicht mehr von einer Blutzuckerkonstanz des Hundes sprechen. Auch Bierry und Faudard geben für den Hund höhere Werte an als für andere Säugetiere. Allen und Wishart (42) jedoch finden einen Mittelwert von 0.108‰ (Variationsbreite 0,07—0,12), also keinen wesentlichen Unterschied gegenüber anderen Säugetieren. Nach Scott (43) sowie Shaffer (44) liegt die Blutzuckerkonzentration des Hundes noch etwas tiefer. Vorderhand läßt sich also noch nicht mit Sicherheit erkennen, ob sich die einzelnen Arten der Säugetiere durch besondere Blutzuckerwerte voneinander unterscheiden. Dagegen kann man es als sichergestellt betrachten, daß Vögel einen höheren, Amphibien einen niedrigeren Blutzuckermittelwert haben als die Säugetiere. Bei Vögeln finden sich wieder sehr starke Differenzen, für welche höchstwahrscheinlich zum Teil psychische Erregungen bei der Blutentnahme verantwortlich zu machen sind. Bangs Angaben (für vier verschiedene Arten) liegen zwischen 0,15 und 0,27‰, Bierry und Faudard verzeichnen 0,18—0,24‰, Scott und Honeywell (45) finden bei Tauben 0,16 bis 0,34‰. Aus der Reihe fällt nur die Angabe von Fleming (46), daß der Zuckergehalt des Entenblutes sich von dem der Säugetiere nicht wesentlich unterscheidet. Fleming hat auf die Fernhaltung psychischer Erregung besonders Bedacht genommen.

Bei Amphibien ist Genaueres nur über den Blutzucker des Frosches bekannt. Hamburger und Brinkmann (47) bestimmen denselben mit 0,03—0,05‰, machen aber auf große individuelle Schwankungen und Abhängigkeit von der Jahreszeit aufmerksam. Bang findet bei Winterfröschen, die im Keller gelebt haben, 0,02—0.03‰, nach einem Aufenthalt bei Zimmertemperatur steigt der Blutzucker auf 0,04—0,05‰. Die letzteren Werte sollen auch frisch eingefangene Sommerfrösche zeigen. Von ähnlicher Größe sind die Zahlen, welche Lesser (48),

Parnas (49), Scott (50) angeben. Im Widerspruch hiermit steht die Mitteilung von Adler und Isaac (51), welche bei Sommerfröschen den hohen Wert von 0,09—0,1 % feststellen konnten. Der Beweis, daß bei Fröschen und überhaupt bei Kaltblütern der Blutzucker unter verschiedenen Bedingungen eine konstante Höhe besitzt, steht übrigens noch aus. Man kann daher vorläufig noch nicht sagen, ob sie als homoioglykämische oder als poikiloglykämische Tiere anzusehen sind.

Über den Blutzucker des Menschen sind wir jetzt durch die zahlreichen Untersuchungen des letzten Jahrzehnts besser orientiert wie über den irgendeiner Tierart. Die Durchschnittswerte, die sich aus den Angaben verschiedener Autoren berechnen lassen, liegen trotz der Verschiedenheit der angewendeten Methodik sehr nahe beieinander. So stellt Ryser (52) nach den Arbeiten von sechs Autoren Durchschnittswerte zusammen, die nur zwischen 0,083 % und 0,092 % schwanken. Der mittlere Durchschnittswert ist also 0,087 %. Nach v. Noordens (53) Angaben liegt der Durchschnittswert des gesunden nüchternen Menschen zwischen 0,08 und 0,09 %. Gettler und Baker (54) berechnen aus den Angaben von 12 verschiedenen Autoren einen Mittelwert von 0,091 %. Epstein und Aschner (55) finden einen Mittelwert von 0,096 %, ebenso Staub (56) 0,096 %. Trotz der guten Übereinstimmung der Mittelwerte ist die Variationsbreite bei verschiedenen Individuen doch eine ziemlich beträchtliche. In Rysers Tabelle z. B. beträgt der untere Grenzwert 0,063 %, der obere 0,116 %, also fast das Doppelte. Sicherlich ist ein Teil dieser Differenzen darauf zurückzuführen, daß die Methodik der verschiedenen Autoren nicht gleichwertig ist. Inbesondere dürfte es sich nicht in allen Fällen um wirkliche Nüchternwerte handeln. Aber auch die von einem und demselben Autor unter möglichst gleichmäßigen Bedingungen angestellten Untersuchungen sprechen für eine erhebliche Variationsbreite des Blutzuckerniveaus beim gesunden Menschen. So findet Staub in einer sehr sorgfältigen Arbeit, in der ganz besonders auf gleichmäßige Vorperiode geachtet wurde, bei verschiedenen Individuen Schwankungen zwischen 0,075 % und 0,113 %. Allerdings diese beiden Grenzwerte nur in je einem Falle, während sich die übrigen Zahlen eng um den Mittelwert gruppieren. Auch v. Noorden berichtet, daß nach den Erfahrungen seines Laboratoriums zwar die meisten Werte bei gesunden Personen zwischen 0,08 und 0,09 % gelegen sind, daß aber, wenn auch seltener, der Blutzucker des Gesunden auch zwischen 0,07 und 0,08 % oder zwischen 0,09 und 0,1 % gefunden werden kann. Jedenfalls hat man kein Recht, diese extremen Werte ohne weiteres als pathologisch anzusehen. Sie sind Varianten, die auf diesem Gebiete ebenso wie auf jedem anderen vorkommen. Viel gleichmäßigere Zahlen erhält man dagegen, wenn man den Blutzucker eines und desselben Individuums zu verschiedenen Zeiten bestimmt. Nach v. Noorden trifft man dann selten auf Unterschiede, die 5 mg pro 100 ccm Blut übersteigen [1]). Demnach

[1]) Eine solche Differenz liegt knapp an der Fehlergrenze der Methode. Zwar berechnet Ege (63) für die Mikromethode von Bang einen mittleren Fehler von 1,5 %, doch bezieht sich diese Angabe nur auf die rein chemische Methodik, da die untersuchten Vergleichsproben aus derselben Blutmenge in vitro entnommen wurden. Der Fehler vergrößert sich aber wesentlich, wenn man für jede Probe einen besonderen Blutstropfen, wenn auch aus demselben Einstich und unmittelbar hintereinander entnimmt. Man kann dann auch bei sorgfältigem Vorgehen Differenzen bis zu 5 % finden. Es ist sogar ratsam, Abweichungen

gibt es nicht nur einen artcharakteristischen, sondern auch einen individualcharakteristischen Blutzuckerwert. Ganz ähnliche Erfahrungen kann man übrigens, wie ich aus eigenen Untersuchungen weiß, auch beim Kaninchen machen. Auch bei diesem Tier differieren die Werte bei einem Individuum zu verschiedenen Zeiten viel weniger, als wenn man verschiedene Tiere untereinander vergleicht.

Das Lebensalter scheint nur geringen Einfluß auf die Höhe des Blutzuckerspiegels (Nüchternwert) zu haben. Eine ältere Angabe von Cobliner (57), nach welcher der Blutzucker des Säuglings höher sein sollte als der des Erwachsenen, konnte in neueren Untersuchungen von Mogwitz (58), Goetzky (59) (Mittelwert 0,095 $^0/_0$), Bing und Windelöw (60) (Mittelwert 0,103 $^0/_0$), sowie Lindberg (61) (Mittelwert 0,096 $^0/_0$) nicht bestätigt werden. Bei zwei Frühgeburten mit subnormaler Temperatur fand Goetzky tief subnormale Werte, die aber nach geringfügiger Nahrungsaufnahme (5 ccm Milch) alsbald auf das normale Niveau anstiegen und dasselbe auch ohne weitere Nahrungszufuhr durch mehrere Stunden festhielten. Bei alten Leuten scheinen die Nüchternwerte etwas höher zu liegen, ca. 20—30 $^0/_0$ über dem Mittelwert des Jugendlichen. Löffler (62) stellte für Leute zwischen 58 und 70 Jahren einen Mittelwert von 0,106 $^0/_0$, zwischen 71 und 90 Jahren einen solchen von 0,111 $^0/_0$ fest. Nach v. Noorden zeigen gesunde kräftige Leute über 50 Jahre einen Durchschnittswert, der an der oberen Grenze der Norm gelegen ist, marantische Greise einen solchen an der unteren Grenze.

5. Die Gleichmäßigkeit des Blutzuckers und seine Unabhängigkeit vom Kohlehydratbestande und Kohlehydratstoffwechsel des Organismus.

Über die Gleichmäßigkeit der Blutzuckerwerte unter wechselnden Bedingungen kann man nach dem soeben über die Individualkonstante Gesagten nur durch Untersuchungen an einem und demselben Individuum zu verschiedenen Zeiten ein Urteil gewinnen. Durch kürzere Zeiträume hindurch, etwa über einen Tag, wurden wiederholt Blutzuckerkurven angelegt, die zum Teil eine sehr schöne Gleichmäßigkeit erkennen lassen. Es ist nicht notwendig, daß sich die Versuchsperson einer vollständigen Karenz unterwirft, da kohlehydratfreie Kost den Blutzucker nicht beeinflußt. Ich führe als Beispiele zwei Versuche von Mosenthal, Clausen und Hiller (64) am Menschen an. Der Blutzucker wurde während eines Tages stündlich bestimmt. In dem einen Fall fand sich unter neun Bestimmungen achtmal der Wert 0,12 $^0/_0$ und nur einmal eine nicht erklärte Abweichung auf 0,09 $^0/_0$, in dem anderen Falle achtmal 0,12 $^0/_0$ und einmal 0,1 $^0/_0$. Auch bei Laboratoriumstieren, z. B. beim Kaninchen, kann man durch geeignetes Vorgehen Blutzuckerkurven von völlig horizontalem Verlauf erhalten. Untersuchungen, die sich über längere Zeiträume erstrecken, finden sich noch spärlich. Über einen derartigen Selbstversuch berichtet G. Graham (65). Er hat vom November 1914 bis Dezember 1915 allmonatlich seinen Blutzucker bestimmt. Die Zahlen bewegen sich zwischen 0,09 $^0/_0$ und

unter 10 $^0/_0$, das sind also Unterschiede in der dritten Dezimale, im allgemeinen nicht zu verwerten.

0,13 %, sind aber sicher nicht unter optimalen Bedingungen für die Gleichmäßigkeit gewonnen, da nur ein Teil der Untersuchungen im Nüchternzustand, ein anderer 2—3 Stunden nach leichtem Frühstück vorgenommen wurde. Der höchste Wert von 0,13 % fällt in eine Zeit, wo der Autor stark überarbeitet und urlaubsbedürftig war, ist also wahrscheinlich auf einen gesteigerten Erregungszustand des Nervensystems zu beziehen, wofür auch der verzögerte Ablauf der alimentären Hyperglykämie zu diesem Zeitpunkte spricht. Nach dem Urlaub war der Blutzucker auf 0,095 % abgesunken. Nach Strouse (66) soll die Höhe des Blutzuckers auch von Witterungseinflüssen abhängig sein. Beim Hunde fanden Kramer und Coffin (67) im Verlaufe von mehreren Monaten bei häufigen Untersuchungen Blutzuckerwerte, die immer um weniger als 10 %, häufig nur um 5 % herum differierten.

Nahrungszufuhr verändert den Blutzuckerspiegel nur dann, wenn sie Kohlehydrate enthält. Der aus dem Darm resorbierte Zucker muß notwendigerweise eine gewisse Zeit im Blute kreisen, bevor er durch die Gewebe aufgenommen werden kann. Nur hierin liegt der Grund der alimentären Hyperglykämie nach Zuckerzufuhr, keineswegs ist sie etwa der Ausdruck der allgemeinen Anreicherung des Organismus an KH. Man sieht dies am besten daran, daß Eiweißzufuhr die Konzentration des Zuckers im Blute nicht beeinflußt, obschon nach allgemeiner und gut begründeter Annahme ein großer Teil des verfütterten Eiweißmoleküls intermediär in Zucker verwandelt wird und Eiweißmast zu Glykogenansatz führt. Bereits Welz (68) und Jacobsen (69) haben gezeigt, daß der Blutzucker nach Aufnahme von Eiweiß nicht ansteigt. Eine entgegengesetzte Angabe von Moraczewsky (70) fand keine Bestätigung. Auch Eisner und Forster (71) vermissen jede Blutzuckerzunahme nach Eiweißzufuhr, ebenso Spencer und Brett (72). Besonders deutlich geht die Unabhängigkeit des Zuckerspiegels von Eiweißaufnahme aus einer soeben erschienenen Arbeit von Folin und Berglund (73) hervor. Nach 1000 g Eiklar ändert sich der Blutzucker nicht, ebensowenig nach 135 g Gelatine. Fettzufuhr (200 g Olivenöl) soll nach den gleichen Autoren eine leichte Hypoglykämie zur Folge haben.

Wenn schon Zufuhr kohlehydratfreier Nahrung den Blutzuckerspiegel nicht merklich verändert, sollte man erwarten, daß derselbe bei länger dauernder vollständiger Karenz besonders konstant bleibt. Das ist jedoch nur bis zu einem gewissen Grad der Fall. Beim erwachsenen Menschen sind allerdings länger dauernde Hungerversuche noch ausständig, dagegen sind diese Verhältnisse beim Säugling durch Lindberg (61) genauer untersucht worden. Bei Säuglingen von 4—9 Monaten betrug der Mittelwert von 18 Fällen nach dreistündiger Karenz 0,111 %, nach 12stündigem Hunger 0,096 %, nach 24stündigem 0,074 %, Von da an änderte er sich bei weiterem Hunger bis zu 60 Stunden nicht mehr. Auch Mogwitz (58) findet deutliches Absinken des Blutzuckers während der ersten zwei Hungertage. Ebenso scheinen Tierversuche dafür zu sprechen, daß im ersten Hungerstadium der Blutzucker absinkt. Scott (74) stellte fest, daß man Katzen 16—24 Stunden hungern lassen muß, um den richtigen Blutzuckerwert zu erhalten. Seine Zahlen sind denn auch überraschend gleichmäßig und schwanken nur zwischen 0,056 und 0,076 % bei 15 verschiedenen Tieren. Dieses Absinken des Blutzuckers während der ersten Hungerperiode ist nicht leicht verständlich, da der Einfluß der letzten Kohlehydrataufnahme keineswegs solange anhalten kann. Man muß annehmen,

daß irgendwelche Vorgänge des intermediären Stoffwechsels, die durch die Nahrungszufuhr ausgelöst werden und diese relativ lange Zeit überdauern, einen gewissen Einfluß auf die Blutzuckerregulation ausüben (vgl. die Wirkung von Aminosäuren auf den Blutzucker im Kapitel II).

Über den Einfluß mehrtägigen Hungers auf den Blutzucker belehren uns einige Tierversuche. Beim hungernden Kaninchen ändert er sich während vier Tagen nicht (Underhill [75]). Nach Imamura und Kira (76) bleibt er sogar bei diesen Tieren bis zum 7.—12. Hungertage, d. i. bis zur Zeit des prämortalen Anstiegs der Stickstoffausscheidung auf normaler Höhe, dann kommt es zu Hypoglykämie. Beim Hunde fanden Bierry und Faudard (77) normale Blutzuckerwerte bis zum 14. Hungertage, dann kam es zu einer mäßigen Hyperglykämie, die wiederum während der agonalen Periode, welche 4—5 Tage dauerte, in eine Hypoglykämie überging. Die Hyperglykämie dürfte nach den Untersuchungen von Elias (78) auf Hungerazidose zu beziehen sein (Hofmeisters Hungerdiabetes). Schwieriger zu erklären ist die agonale Hypoglykämie. Wird Zucker nicht mehr in genügender Menge gebildet oder versagt die Blutzuckerregulation vielleicht infolge Störung des innersekretorischen Apparats? Man kann an pathologische Veränderungen der Nebennieren denken, wie sie bei Hungerödemen gefunden wurden (Paltauf).

Das Verhalten des Blutzuckers im Hunger ist für unsere Art der Betrachtung deshalb wichtig, weil es über die Beziehungen zwischen Glykogenbestand des Organismus und Höhe des Blutzuckers Aufschluß gibt. Hunger bedeutet ja auch Glykogenverarmung. Nach Fujii (79) sinkt der Glykogenvorrat der Kaninchenleber (das Glykogen anderer Organe kommt als Nachschubquelle für den Blutzucker kaum in Betracht) schon nach zwei Hungertagen auf ein Viertel des früheren Wertes. Trotzdem bleibt der Blutzucker unverändert. Tiere, die durch Hunger- und Strychninkrämpfe praktisch glykogenfrei gemacht wurden, zeigen nach Embden (80) gleichfalls normalen Blutzucker. Allerdings ist eine genaue Untersuchung über das Verhalten desselben bei möglichst glykogenfreiem Organismus noch ausständig. Man müßte unmittelbar im Anschluß an die Strychninvergiftung Blutzuckerserien anlegen, um festzustellen, ob die während der Strychninkrämpfe vorhandene Hyperglykämie direkt in Orthoglykämie übergeht oder ob nicht doch ein hypoglykämisches Stadium dazwischen geschaltet ist. Es wäre das deshalb notwendig, weil einige Zeit nach der Strychninvergiftung trotz weiter dauernder Karenz die Leber der Tiere wieder glykogenhaltig wird, so daß man vorläufig nicht sagen kann, ob die Erhaltung eines in normaler Höhe gelegenen Blutzuckerspiegels bei völlig glykogenfreier Leber längere Zeit hindurch möglich ist.

Ob es überhaupt vorkommt, daß die Leber intra vitam völlig glykogenfrei wird und durch eine wenn auch nur kurze Zeit glykogenfrei bleibt, ist keineswegs noch bewiesen. Auch dort, wo die chemische Analyse nur Spuren oder kein Glykogen ergibt, läßt sich solches mikroskopisch meist noch nachweisen. Man muß auch bedenken, daß die Zuckermenge, die notwendig ist, um das jeweilige Zuckerdefizit des Blutes zu decken, sicher sehr gering ist, so daß die ihr entsprechende Glykogenmenge unter der Nachweisgrenze gelegen sein dürfte. Auch aus diesem Grunde läßt sich daher die Frage, ob ein normales Blutzuckerniveau mit einer völlig glykogenfreien Leber vereinbar ist, derzeit noch nicht sicher beantworten.

Ebenso wie bei entleerten Glykogendepots bleibt der Blutzucker auch normal, wenn die Leber durch entsprechendes Regime auf Glykogen gemästet wird.

Man kann also mit Sicherheit sagen, daß die Höhe des Blutzuckers keine Funktion des Glykogenbestandes ist. Ebensowenig ist sie von der Größe der Zuckerverbrennung abhängig. Sonst müßte schon bei mäßiger Muskeltätigkeit der Blutzucker andere Werte annehmen als bei völliger Muskelerschlaffung, da die Energie der Muskelkontraktion in erster Linie durch Verbrennung von Kohlehydraten gewonnen wird. So bleibt z. B. der Blutzucker normal, wenn man durch Kurare die Muskeln zur völligen Erschlaffung bringt, vorausgesetzt, daß man entsprechende Vorkehrungen gegen den Sauerstoffmangel trifft. Nur bei stärkerer Arbeitsleistung (Arbeit in der Tretbahn, ermüdende Arbeit am Ergostaten) kommt es gewöhnlich zu Blutzuckerschwankungen, die von Weiland (81), Lichtwitz (82) und besonders in sehr sorgfältigen Versuchen von Bürger (83) (daselbst auch Literatur) studiert worden sind. Gewöhnlich ist die Blutzuckerkurve derart verändert, daß es während der Arbeit zu einem Anstieg kommt, nach derselben zu einem Absinken unter den Ausgangswert. Inwieweit die Steigerung, die übrigens kein konstantes Phänomen darstellt, mit der eigentlichen Muskelkontraktion zusammenhängt oder durch Begleitumstände der letzteren (Asphyxie, Säuerung, Erregung usw.) verursacht ist, ist noch nicht aufgeklärt. Über die Bedeutung der sekundären Hypoglykämie vgl. Kapitel III.

Daß der Blutzucker vom Kohlehydratstoffwechsel weitgehend unabhängig ist, sieht man auch daraus, daß er unter Umständen, wo es zu einer bedeutenden Steigerung des Gesamtstoffwechsels und damit auch des Kohlehydratstoffwechsels kommt, auf seinem normalen Niveau verharrt. So ändert er sich z. B. nicht, wenn das Brustmark durchschnitten wird, obwohl bei einem solchen Tier der Gesamtstoffwechsel infolge Versagens der physikalischen Wärmeregulation und konsekutiver Anspannung der chemischen Wärmeregulation um 100% gesteigert sein kann (Freund und Marchand [84]). Man kann daher zusammenfassend sagen, daß die Höhe des Blutzuckerspiegels in keiner Beziehung steht zu der Höhe des Kohlehydratbestandes des Organismus und zu der Größe der Zuckeroxydation. Ebensowenig besteht eine Abhängigkeit von dem Ausmaß der Zuckerneubildung in den Organen. So z. B. nimmt der Gehalt des Blutes an Dextrose nach Zufuhr von Zuckerbildnern wie Eiweiß oder Lävulose nicht zu, obwohl die letztere z. B. sehr rasch quantitativ in Dextrose umgewandelt wird.

6. Über den Zuckergehalt der Lymphe und anderer Körperflüssigkeiten, sowie der Gewebe.

Dieser Gegenstand muß hier kurz erörtert werden, weil er für das Verständnis der Blutzuckerregulation von einiger Bedeutung ist.

Lymphe. Schon Mehring (85) stellte fest, daß die Zuckerkonzentration der Lymphe aus dem Ductus thoracicus des Hundes gleich groß ist wie die des Blutes. Nach fünftägigem Fasten betrug sie in beiden Flüssigkeiten 0,125%. Auch der bekannte Fall von Munk und Rosenstein (86) entleerte aus seiner Lymphfistel eine Lymphe mit 0,09—0,1% Zucker, also wieder die gleichen Werte wie im Blut. Neuerdings wurde dieser Gegenstand mit modernen Methoden

von Osato (87) bearbeitet. In der Norm ist der Zuckergehalt der Duktuslymphe der gleiche wie im Blutplasma. Steigt der Blutzucker nach Adrenalininjektion oder Narkose an, so folgt der Zuckerspiegel der Lymphe nach einigen Minuten nach, eine Zeitlang ist das Niveau in beiden Flüssigkeiten gleich, der Abfall zur Norm erfolgt wiederum früher im Blute als in der Lymphe. Ähnlich wie die Lymphe des Ductus thoracicus dürfte sich auch die der großen Körperhöhlen verhalten. Man kann sie zwar nicht direkt untersuchen, wohl aber durch Eingießen von physiologischen Salzlösungen in die Bauchhöhle von Tieren gleichsam ein künstliches Transsudat schaffen, dessen Verhalten bezüglich der Zuckerkonzentration höchstwahrscheinlich mit dem der genuinen Peritoneallymphe identisch sein dürfte. Solche Versuche habe ich (88) an Kaninchen angestellt und gefunden, daß sich der Zuckerspiegel dieses künstlichen Transsudates nach relativ kurzer Zeit mit dem des Blutes ausgleicht. Auch hier folgt einer primären Steigerung des Blutzuckers z. B. durch Adrenalin der Zuckergehalt des Peritonealtranssudates nach. Transsudate, welche nicht durch Eingießen von Ringerlösung, sondern durch intraperitoneale Injektion wasseranziehender Substanzen, wie Glyzerin oder konzentrierte Glaubersalzlösung gewonnen wurden, verhielten sich ganz analog. Dagegen waren entzündliche Exsudate stets beträchtlich zuckerärmer als das Blut, während wieder die nephritischen Transsudate von Urankaninchen zuckerreicher als dasselbe sind. Zuckeranalysen von Transsudaten und Exsudaten aus der menschlichen Pathologie stehen mit diesen Tierversuchen in guter Übereinstimmung. In Transsudaten kardialer oder nephritischer Genese ist der Zuckergehalt gleich hoch oder höher als der des Blutes, in entzündlichen Exsudaten niedriger (Hegler und Schumm [89], Fedrezoni [90]). Man kann daher annehmen, daß sich nur unter normalen Verhältnissen der Zuckergehalt des Blutes mit dem der Lymphe in den Körperhöhlen und wahrscheinlich auch mit der Gewebelymphe nach einfachen osmotischen Gesetzen ausgleicht.

Kammerwasser und Liquor cerebrospinalis. Komplizierter liegen die Verhältnisse bei anderen Körperflüssigkeiten, z. B. beim Kammerwasser der vorderen Augenkammer und beim Liquor cerebrospinalis. Über das Kammerwasser liegen Angaben von Ask (91) und von de Haan und van Creveld (92) vor. Ask bestimmte den Zuckergehalt des Kammerwassers beim Kaninchen und fand ihn in guter Übereinstimmung mit dem des Blutes, und zwar in besserer mit dem des Plasmas (Hirudinplasma) als mit dem des Vollblutes. Doch dürften seine Plasmawerte zu niedrig sein, da die Differenz zwischen ihnen und denen des Vollblutes auffallend klein ist, wahrscheinlich ist trotz des Hirudins etwas Zucker aus dem Plasma in die Blutkörperchen übergetreten. Die spätere Untersuchung von de Haan und Creveld kommt zu etwas anderen Ergebnissen. Der Zuckergehalt des primären (eiweißarmen) Kammerwassers ist danach stets geringer als der des Blutplasmas, der des sekundären (eiweißreichen) Kammerwassers dagegen mit dem des Blutes identisch. Adrenalininjektionen vermehren, wie übrigens schon vor längerer Zeit Kahn (93) gefunden hat, auch den Zucker des Kammerwassers, die zeitlichen Verhältnisse sind dabei ähnlich wie bei der Lymphe. de Haan und Creveld betrachten das primäre Kammerwasser als ein Ultrafiltrat des Blutes und erklären damit den niedrigeren Zuckergehalt desselben.

Liquor cerebrospinalis. Auch in diesem liegt die Zuckerkonzentration beim normalen Menschen gewöhnlich etwas tiefer als im Blut. Einer Zusammenstellung bei Kahler (94) entnehme ich, daß die Angaben verschiedener Autoren zwischen 0,045 $^0/_0$ und 0,075 $^0/_0$ schwanken. Kahler selbst findet 0,06—0,08 $^0/_0$. Verschiedene Erkrankungsprozesse gehen mit Veränderungen der Zuckerkonzentration im Lumbalpunktat einher. Besonders auffällig ist die beträchtliche Verminderung, die sie in der Mehrzahl der Fälle von Meningitis erleidet, sowie die Zunahme bei Epilepsie, die auch im anfallsfreien Stadium, in welchem der Blutzucker normal ist, fortdauert. (Literatur hierüber bei Kahler.) Im Diabetes steigt der Zuckergehalt der Spinalflüssigkeit gleichfalls an und kann im Koma sehr hohe Werte (0,47 $^0/_0$) erreichen. Nach Adrenalin nimmt er ebenso zu wie der der Lymphe (de Haan und Creveld, sowie Usener [95]). Auch den Liquor fassen de Haan und Creveld als ein Ultrafiltrat des Blutes auf. Aus dem Umstande, daß sein Zuckergehalt häufig tiefer liegt als der des Kammerwassers, folgern sie, daß das Nervensystem einen beträchtlichen Zuckerverbrauch haben müsse. Es scheint mir aber schwer verständlich, warum dann nicht das entstandene Zuckerdefizit durch Nachfiltration aus dem Blut immer wieder ergänzt werden sollte.

Der Zuckergehalt der Organe. Von ganz besonderer Wichtigkeit wäre es, über den Gehalt der einzelnen Organe und insbesondere der Leber an freier Dextrose unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen genau unterrichtet zu sein. Leider läßt einen gerade in dieser Beziehung die Literatur im Stich. Nur ganz vereinzelte Untersuchungen liegen hierüber vor, woran die methodischen Schwierigkeiten der Aufgabe schuld sein dürften. Es sind das zum Teil Schwierigkeiten der chemischen Methodik, da der hohe Eiweißgehalt der Organe eine vollständige Extraktion des Zuckers erschwert, ferner die Abtrennung der freien Dextrose von Kohlehydratkomplexen, deren chemische Natur und analytisches Verhalten noch nicht näher bekannt ist, eine Fehlerquelle bilden kann. Die hauptsächliche Gefahr liegt aber bei solchen Organanalysen, besonders bei der Leber darin, daß schon im Moment des Todes der Zuckergehalt durch fermentative Hydrolyse des Glykogens zunehmen kann und daher die gefundene Zuckerkonzentration höher erscheint, als sie in vivo war. Palmer (32), dem wir die beste und ausführlichste Untersuchung über diesen Gegenstand verdanken, hat besonders dieser Fehlerquelle sein Augenmerk zugewendet. Es erwies sich als notwendig, die Tiere ohne stärkeren Blutverlust zu töten, da bei der Verblutung das Leberglykogen (offenbar unter der Einwirkung des gleichen Reizes, der in vivo zur Aderlaßhyperglykämie führt), rapid verzuckert wird. Palmer bringt die Tiere durch Nackenschlag um, entnimmt die Leber sofort und wirft sie als Ganzes in siedendes Wasser, um den diastatischen Prozeß augenblicklich zu unterbrechen. Erst in der Flüssigkeit wird sie dann mit Instrumenten zerkleinert. Der auf solche Weise ermittelte Gehalt der Leber an freier Dextrose stand wenigstens in der Mehrzahl der Versuche dem des Blutes sehr nahe; freilich war dies nicht immer der Fall. Man kann daher vorläufig noch nicht sagen, ob unter normalen physiologischen Verhältnissen die Zuckerkonzentration der Leber die gleiche ist wie die des Blutes, ja man kann nicht einmal entscheiden, ob man überhaupt von einer bestimmten konstanten Höhe des Dextrosespiegels in der Leberzelle sprechen kann. Gerade dieses wäre aber für das Verständnis der Blutzuckerregulation

äußerst wichtig. In anderen Organen liegt der Zuckerspiegel meist wesentlich niedriger als im Blut. So enthielten von den Organen verschiedener normaler Hunde, deren Blutzuckerkonzentration um 0,1 % lag, die Skelettmuskeln 0,04 bis 0,09 % (Bang findet beim Kaninchen 0,06—0,1 % im Muskel), das Herz 0,02—0,2 %, die Nieren Spuren bis 0,07 %, der Darm 0,01—0,04 %, die Lunge 0,01—0,06 %, das Pankreas Spuren bis 0,11 %, die Haut Spuren bis 0,02 %, das Gehirn Spuren bis 0,05 %. Man sieht, daß die einzelnen Organe nicht nur untereinander stark differieren, sondern daß auch ihr Zuckergehalt bei verschiedenen Individuen trotz gleicher Blutzuckerhöhe außerordentlich schwankt. Von einem konstanten Zuckerspiegel der Organe kann man daher nicht sprechen. Dem Organismus scheint es sich lediglich darum zu handeln, die Zuckerkonzentration des Blutes und möglicherweise auch die der Leber auf einer bestimmten gleichmäßigen Höhe zu erhalten, während ein solches Bestreben bezüglich des Zuckergehaltes der übrigen Organe offenbar nicht vorhanden ist.

7. Die Blutzuckerkurve nach Zufuhr von Dextrose.

Schon vor Ausbildung der Mikromethoden war es bekannt, daß auch beim normalen Menschen oder Tier der Blutzucker nach Zufuhr von Zucker ansteigt. Die damalige Art der Untersuchung, bei welcher der Blutzucker gewöhnlich nur einmal vor und einmal nach der Zuckeraufnahme bestimmt wurde, konnte aber naturgemäß nur einen unvollkommenen Einblick in den Verlauf der exogenen Regulation gewähren und nur grobe Störungen derselben erkennen lassen. Dieses Gebiet ist eigentlich erst durch die Entwicklung der Mikromethodik erschlossen worden. Wir sind jetzt in der Lage, Serienbestimmungen des Blutzuckers in kurzen Zeitabständen vorzunehmen, ohne die Ausbildung einer Aderlaßhyperglykämie durch den Blutverlust befürchten zu müssen, und wir können aus diesen Bestimmungen Blutzuckerkurven konstruieren. Die Form dieser Kurven läßt auch feinere Veränderungen im Ablauf der sogenannten glykämischen Reaktion erkennen, und es gelingt auf diese Weise nicht selten, Störungen des Apparates der Blutzuckerregulation auch dort aufzudecken, wo die Nüchternwerte des Blutzuckers noch durchaus im Bereiche der Norm liegen, die endogene Regulation also noch nicht geschädigt ist. Ganz allgemein kann man nämlich feststellen, daß die exogene Regulation gegen Störungen empfindlicher ist als die endogene. Für die Unterscheidung normaler und pathologischer Reaktionen ist es notwendig, eine Normalkurve der alimentären Hyperglykämie aufzustellen. Zu diesem Zwecke müssen alle Faktoren ausgeschaltet werden, die auch beim völlig normal regulierenden Organismus den Verlauf der Kurve stören können und muß die Prüfung der glykämischen Reaktion unter möglichst gleichmäßigen Bedingungen vor sich gehen. Es muß nicht nur selbstverständlicherweise die verabreichte Zuckermenge die gleiche sein (resp. die Zuckermenge pro kg Körpergewicht), es ist auch wichtig, daß die gleiche Karenzzeit vorhergeht u. a. m. Nicht alle von den zahlreichen Versuchen, die über das Verhalten des Blutzuckers nach Kohlehydratzufuhr in den letzten Jahren publiziert worden sind, entsprechen diesen Anforderungen. Auf diesen Umstand dürfte es zurückzuführen sein, daß manche Autoren den Ablauf der Kurve auch bei normalen Personen nicht in allen Fällen gleich finden und verschiedene Typen der normalen glykämischen Reaktion aufzustellen versuchen. Auch ist

zu berücksichtigen, daß schon Veränderungen des Organismus, die das Physiologische kaum übersteigen, wie z. B. erhöhte Erregbarkeit des Nervensystems bei gewissen Neurosen oder degenerative Konstitution (Kahler [36]) ein abnormes Verhalten der glykämischen Reaktion zur Folge haben können. Eine Fehlerquelle kann ferner in Störungen der Resorption aus dem Magendarmkanal gelegen sein. Staub (97) glaubt zwar, aus der Form der Kurve erkennen zu können, ob gewisse Besonderheiten derselben auf veränderte Resorption zu beziehen sind. Das mag für physiologische Verhältnisse zutreffen, ob es aber auch in allen pathologischen Fällen gelingt, ist recht zweifelhaft. Gerade bei den für solche Untersuchungen besonders wichtigen Krankheiten der Leber können Resorptionsstörungen eine Rolle spielen. Man denke an die Verzögerung der Resorption durch Portalstauung, weiter an die bei gewissen Leberkrankheiten vorkommenden Veränderungen der Magensekretion (Parasekretion, resp. Verdünnungssekretion), welche zu einer abnormen Verdünnung der einverleibten Zuckerlösung führen können, was für den Ablauf der Kurve nicht gleichgültig ist.

Trotz der angeführten Schwierigkeiten stimmen aber die von verschiedenen Forschern aufgestellten Normalkurven der alimentären Hyperglykämie im großen und ganzen auffallend gut überein. Direkt vergleichbar sind natürlich nur jene Versuche, in welchen die gleiche Zuckermenge verabreicht wurde. Ich stelle hier einige Beispiele aus der Literatur der letzten Jahre zusammen, in welchen 100 g Dextrose per os gegeben wurden. Sie geben die Mittelwerte aus einer größeren Zahl von Einzelversuchen wieder. Zu berücksichtigen ist bei der Kurve die Höhe des Anstiegs, die Zeit, in welcher der Gipfel erreicht wird, sowie die Dauer der Reaktion, d. h. die Zeit, die für die Rückkehr zum Ausgangswert benötigt wird.

Autor	Höchster Punkt der Kurve	Dauer des Anstiegs bis zum Gipfel	Dauer der Reaktion	Verabreichte Zuckermenge	Bemerkung
Hopkins (98)	0,14%—0,156%	30′	2h	100g Dextrose	
Graham (99)	0,14%—0,18%	20′	1—1½h	„	
Hamman und Hirschmann (100).	nicht über 0,15%	30′	1—2h	„	
Strouse (101)	nicht über 0,145%	30′	—	„	
Rosenberg (102) . .	durchschnittlich 0,1% höher als der Ausgangswert	30—60′	2h	„	
Goetzky (59) . . .	0,15—0,2%	30—60′	2h	2—3 g pro kg Körpergew.	Säuglinge

Werden größere Zuckermengen aufgenommen, so dauert der Ablauf der Reaktion natürlich länger, doch ist dieselbe auch nach 200 g Glukose, ja häufig sogar nach 300 und 400 g schon in drei Stunden wieder abgeklungen (Taylor und Hulton [103]). Eine vergleichende Untersuchung über die Abhängigkeit der glykämischen Kurve von der Größe der verfütterten Zuckermenge enthält die Arbeit von Staub.

Nach

80 g	Dextrose lag der Gipfel der Kurve	139 %	über dem Nüchternwert,	d. Dauer 100 Min.
40 g	„ „ „ „ „ „	81 %	„ „ „	d. Reaktion 40 Min.
20 g	„ „ „ „ „ „	33—44 %	„ „ „	betrug 25—30 Min.
10 g	„ „ „ „ „ „	19—21 %	„ „ „	

Wie man sieht, ist die Höhe des Anstieges der Dosierung nicht genau proportional. Löffler (62) hat übrigens derartige Kurve nach verschieden großen Zuckergaben integriert. Wenn die zugeführten Mengen im Verhältnis 2 : 4 : 10 standen, war das Verhältnis der Integrale der bezüglichen Kurven 2 : 3 : 8. Böe (104) fand in Versuchen am Kaninchen, daß auch die Konzentration der Zuckerlösung von Bedeutung ist. 1 %ige Lösungen hatten keine oder nur eine unbedeutende Hyperglykämie zur Folge, obschon die absolute Menge des zugeführten Zuckers groß genug war, um in konzentrierterer Lösung deutliche Hyperglykämie hervorzurufen.

In letzter Zeit wurde von einigen Autoren (Staub, Traugott [105]) der Vorschlag gemacht, nicht 100 g Glukose, sondern nur 20 g als Standardtest zu benützen. Die Verwendung einer so kleinen Zuckermenge hat einige Vorteile, vor allem den, daß die Reaktion in kürzerer Zeit abläuft, so daß man die Intervalle zwischen den einzelnen Analysen verkürzen und dadurch eine genauere Kurve gewinnen kann. An solchen Kurven hat Staub die Bedingungen studiert, die für einen möglichst gleichmäßigen Ablauf der glykämischen Reaktion bestimmend sind. In dieser Hinsicht ist die dem Versuch vorangehende Karenzzeit von Bedeutung. Bis zu 10stündigem Hunger wird der Verlauf der Kurve flacher, bei längerer Dauer der Kurve steigt sie wieder höher an und dauert länger. Es wird daher eine 10stündige Karenzvorperiode als die zweckmäßigste empfohlen. Noch deutlicher wird der Verlauf der Kurve beeinflußt, wenn in der Vorperiode Hunger mit Muskelarbeit kombiniert wird; offenbar ist also der Glykogengehalt der Leber für die Form der Kurve bestimmend. Daß die alimentäre Glykämie bei glykogenarmen Tieren länger dauert als bei glykogenreichen, wurde übrigens schon von Bang (8) bei Hungerkaninchen festgestellt. Ebenso beobachtete Bergmark (106) die Verlängerung der Reaktion, wenn dem Versuch Kohlehydratkarenz und Muskelarbeit vorherging. Bang nahm an, daß die glykogenarme Leber der Hungertiere eine verminderte Bereitschaft zur Glykogenbildung besitze, und sah hierin die Ursache der Verlängerung. Auch Staub (107) sieht in der wechselnden Disposition der Leber zur Glykogenbildung den Grund der in Rede stehenden Erscheinung. Aus dem Karenzoptimum von 10 Stunden schließt er, daß ein mittlerer Glykogenbestand der Leber die günstigsten Bedingungen für eine rasche Aufnahme des überschüssigen Zuckers aus dem Blut bietet. Bei stärkerer Füllung der Glykogendepots ist die Speicherungsfähigkeit der Leber schon zu sehr beansprucht, bei zu starker Reduktion des Glykogenbestandes ist die Tendenz zur Glykogensynthese herabgesetzt, weil, wie er vermutet, Fermentmangel besteht. Daß auch die überlebende Leber von Hungertieren im Durchströmungsversuch weniger Glykogen bildet als die Leber gefütterter Tiere, geht aus Versuchen von Barrenscheen (108) hervor. Es ist aber meiner Ansicht nach nicht richtig, den verlängerten Ablauf der glykämischen Reaktion bei Hungertieren ausschließlich auf diese verminderte Fähigkeit zu Glykogenbildung zu beziehen. Wie im dritten Kapitel

gezeigt wird, ist die Entlastung des Blutes von Zuckerüberschüssen, also der Vorgang der exogenen Regulation, ein komplizierter, aus mehreren Teilen bestehender Prozeß, bei welchem außer der Glykogensynthese andere, wichtigere Faktoren mitbeteiligt sind. Man kann daher meiner Ansicht nach vorläufig nur sagen, daß im Hungerzustand die exogene Regulation als solche verzögert abläuft, ohne sich darauf festzulegen, daß unter den hier in Betracht kommenden Prozessen gerade der der Glykogenbildung in erster Linie gestört ist. Es ist übrigens nicht unwahrscheinlich, daß die während der Karenz sich ausbildende Azidose die tieferliegende Ursache des geänderten Ablaufs der glykämischen Reaktion ist. Säurezufuhr stört nämlich sowohl die endogene wie die exogene Regulation, wie speziell durch Elias bewiesen wurde. Es würde mit dieser Annahme gut übereinstimmen, daß nach Staub die Reaktion nicht nur nach Hunger, sondern auch nach einer zweitägigen Eiweißfettkost, die ja auch zu Azidose führt, im besprochenen Sinne verändert ist.

Im Zusammenhange mit der Abhängigkeit der Kurve von der Dauer der Karenz steht möglicherweise die Beobachtung, daß die Blutzuckerkurve weniger ansteigt, wenn man bald nach einer ersten Zuckergabe eine zweite, sei es noch während des Ablaufs der Reaktion, sei es kurz nach Abklingen derselben verabreicht. Nach mehrfach wiederholter Zuckerzufuhr kann sogar jeder Anstieg ausbleiben. Diese Beobachtung wurde von Hammann und Hirschmann (109), Staub, Traugott, sowie von Götzky (beim Kinde) unabhängig voneinander gemacht. Ein Versuch von Traugott illustriert das Gesagte. Nach 30 g Glukose zeigte sich zunächst die normale Hyperglykämie. Eine weitere Zufuhr von 20 g, noch bevor die erste Hyperglykämie ganz abgeklungen war, ließ den Blutzucker bereits zu wesentlich geringerer Höhe ansteigen. Nach 5- bis 6 maliger Wiederholung der Zuckerzufuhr blieb schließlich jede Veränderung des Zuckerspiegels aus, obzwar zum Schluß 100 g Glukose auf einmal gegeben wurde. Man hat den Eindruck, daß sich unter dem Einfluß wiederholter Zuckergaben eine gewisse Bahnung [1]) der regulatorischen Prozesse vollzieht.

Wenn die Zuckerzufuhr während eines Arbeitsversuches erfolgt, so steigt nach Staub der Blutzucker weniger an und fällt früher zur Norm resp. zu hypoglykämischen Werten ab als in der Ruhe. Das gilt jedoch nur für anstrengende Arbeit, leichte Arbeit beeinflußt den Ablauf der Reaktion nicht. Nur bei glykogenarmen Organismen wirkt leichte Arbeit so wie schwere bei gefütterten Individuen. Auch Bürger (110) sowie Allen und Wishart (111) haben festgestellt, daß nach intravenöser Zuckerinfusion die Blutzuckerkurve flacher verläuft, wenn der Empfänger gleichzeitig Arbeit leistet. Schließlich ist auch das Alter der Versuchsperson nicht ganz gleichgültig für den Ablauf der alimentären Hyperglykämie. Wie Löffler festgestellt hat, liegt zwar der Gipfel der Kurve bei alten Leuten durchschnittlich nicht höher über dem Ausgangswert als bei jugendlichen, die Dauer der Reaktion ist aber beinahe auf das Doppelte verlängert. — Auch bei Einhaltung möglichst gleichartiger Versuchsbedingungen und bei Berücksichtigung der eben angeführten Umstände,

[1]) Staub spricht von „Bahnung des intermediären Zuckerstoffwechsels, oder der KH-Assimilation“. Für ihn ist nämlich nur Abbau des Zuckers oder Deponierung als Glykogen für den Verlauf der exogenen Regulation maßgebend. Wie bereits erwähnt und im III. Kapitel noch des näheren ausgeführt wird, stehe ich auf einem anderen Standpunkt. Ich möchte deshalb vorläufig nur von einer Bahnung der exogenen Regulation sprechen.

welche den Verlauf der glykämischen Reaktion zu beeinflussen vermögen, ist die Form der Kurve bei verschiedenen normalen Individuen nicht genau die gleiche, ja sogar nicht einmal bei demselben Individuum an verschiedenen Tagen. Die Abweichungen sind aber im großen und ganzen doch so gering, daß man eine Normalkurve ganz gut von einer pathologischen Kurve unterscheiden kann.

Eine sehr bemerkenswerte und theoretisch wichtige Erscheinung bildet die hypoglykämische Phase, die von einer ganzen Reihe von Autoren unmittelbar im Anschluß an die alimentäre Hyperglykämie beobachtet wurde. Sie findet sich sowohl beim Menschen als auch beim Tier, und zwar ebenso nach peroraler als nach intravenöser Zuckerzufuhr, ja auch nach rektaler Applikation (Tallermann [112]). Erwähnt wird sie von Bönniger und Frank (113), Bang (8), Christoffel (114), Lipschütz (115), Nonnenbruch und Szyska (116), Götzky (59), Folin und Berglund (73) u. a. Die letztgenannten Autoren sind der Ansicht, daß diese posthyperglykämische Hypoglykämie ein ebenso regelmäßiges Vorkommnis nach Zuckerzufuhr ist wie die Hyperglykämie selbst. Daß es sich um eine echte, nicht etwa durch Blutverwässerung vorgetäuschte Senkung des Blutzuckers handelt, wurde eigens festgestellt. Die mutmaßliche Ursache dieses Phänomens wird im dritten Kapitel diskutiert. Übrigens wird dieses hypoglykämische Nachstadium auch im Anschluß an andere Hyperglykämien, z. B. an die nach Adrenalin (Bang, Brösamlen [117]) beobachtet. Nach Ablauf der hypoglykämischen Phase zeigt der Blutzucker gelegentlich noch geringfügige Schwankungen, bevor er sich endgültig auf sein normales Niveau einstellt (Götzky, Christoffel).

Die natürliche und ziemlich allgemein angenommene Auffassung der alimentären Hyperglykämie ist die, daß der aus dem Darmkanal resorbierte Zucker deshalb eine gewisse Zeit im Blut kreisen muß, weil die Aufnahme des Überschusses durch die Leber und andere Organe mit der Resorption aus dem Darm nicht Schritt halten kann. Erst in jüngster Zeit wurden durch Eisner und Forster (71) gegen diese Deutung Bedenken erhoben, die sich vor allem darauf stützen, daß der Zuckeranstieg unter Umständen so außerordentlich rasch erfolgt, daß eine namhafte Zuckerresorption aus dem Darmkanal in dieser Zeit noch kaum stattgefunden haben kann. Sie fanden z. B. bei einer Versuchsperson, welche 150 g Weißbrot verzehrte, bereits während des Essens eine Zunahme des Blutzuckers von 0,085 $^0/_0$ auf 0,11 $^0/_0$, 10 Minuten später bereits auf 0,153 $^0/_0$. Sie glauben daher annehmen zu müssen, daß die Kohlehydrate im Magendarmkanal einen spezifischen Reiz ausüben, der sich reflektorisch auf die Leber überträgt und diese zur Ausschüttung von Zucker veranlaßt. Die dadurch hervorgerufene Entleerung der Glykogendepots wäre ein zweckmäßiger Vorgang, der die Leber für die Neuaufnahme von Zucker vorbereiten würde. Einen weiteren Beweis für diese Hypothese sehen sie darin, daß Pituitrin, welches die Adrenalinhyperglykämie hemmt, auch die alimentäre Hyperglykämie abschwächt, während es den normalen Blutzucker unbeeinflußt läßt. Ihre Versuche scheinen mir aber vorläufig noch nicht auszureichen, um die erwähnte Anschauung zu begründen, speziell ist die sogenannte Hemmungswirkung des Pituitrins nur mit Vorsicht zu bewerten, da diese Substanz in vielen Fällen zu einer starken Verwässerung des Blutes führt, durch welche eine Hyperglykämie verschleiert werden kann.

Vielfach wurde in den letzten Jahren der Verlauf der Blutzuckerkurve nach intravenöser Zufuhr von Dextroselösungen studiert. Die therapeutische Anwendung solcher Infusionen bei Herz- und Infektionskrankheiten bot hierzu Gelegenheit. Eine der ersten Untersuchungen dieser Art ist die von Thannhauser und Pfister (118). Nach intravenöser Injektion von 500 ccm 7%iger (also annähernd isotonischer) Traubenzuckerlösung steigt der Blutzucker des normalen Menschen unmittelbar nach der Infusion bis etwa zu 0,2%. Eine Viertelstunde später ist aber bereits der Ausgangswert wieder erreicht, der Ausgleich erfolgt also ungeheuer rasch. Auch J. Löwy (119) fand die Reaktion bereits eine Viertelstunde nach der Infusion von 200 ccm 20%iger Zuckerlösung beendet. Nonnenbruch und Szyska (116), welche 30—60 g Glukose in 15—20%iger Lösung infundierten, beobachteten einen Anstieg des Blutzuckers bis zu etwa 0,2% und eine Dauer der Reaktion von 1/2—1 Stunde. Dieser etwas verzögerte Ablauf der Reaktion erklärt sich wohl dadurch, daß die Mehrzahl ihrer Versuchspersonen herzkrank war, die Regulation also wahrscheinlich infolge der Asphyxie nicht mehr ganz normal war. Höherkonzentrierte Lösungen bedingen auch bei dieser Art der Applikation einen Unterschied der Kurvenform. So erreichte der Blutzucker in Versuchen von Bürger und Hagemann (120) bei Verwendung 50%iger Lösungen (0,7 g Glukose pro kg) nach ca. einer halben Stunde den Ausgangswert, manchmal aber auch erst nach einer Stunde. In diesen Versuchen zeigte die Konzentration des Blutzuckers keine fixe Beziehung zu den Verschiebungen in der sonstigen Zusammensetzung des Blutes, weder was das Plasmavolumen, noch was den Eiweißgehalt des Serums betrifft. Noch zwei Stunden nach der Infusion war das Plasmavolumen deutlich erhöht, der Eiweißgehalt vermindert, während der Zucker des Vollblutes bereits wieder normale Werte angenommen hatte. Eine ähnliche Unabhängigkeit der einzelnen Bestandteile des Blutes nach derartigen Infusionen geht auch aus Untersuchungen von Nonnenbruch und Szyska beim Menschen sowie von Lipschütz bei Kaninchen hervor.

Infundiert man eine konzentrierte Traubenzuckerlösung mit gleichmäßiger Geschwindigkeit intravenös, so steigt der Blutzucker rasch bis zu einer gewissen Höhe an und bleibt dann während des weiteren Verlaufs der Infusion auf dieser Höhe stehen. Es bedarf also einer gewissen Zeit, ehe sich Zuckerzufluß ins Blut und Zuckerabfluß aus demselben so aufeinander einstellen, daß sie sich das Gleichgewicht halten. Wiederum gewinnt man daher den Eindruck, daß eine gewisse Bahnung der regulatorischen Vorgänge erfolgen muß, ähnlich wie bei den Versuchen mit stomachaler Zuckerzufuhr in dosi refracta. Jedenfalls läßt sich ein solches Verhalten physikalisch-chemisch nicht erklären.

Im großen und ganzen ergeben die Versuche mit intravenöser Zufuhr gegenüber den Fütterungsversuchen nichts prinzipiell Neues. Daß die glykämische Reaktion bei den letzteren etwas länger dauert, hängt offenbar damit zusammen, daß sich die Resorption aus dem Darmkanal solange hinzieht.

Für das Verständnis der exogenen Blutzuckerregulation ist es notwendig, das Schicksal des einverleibten Zuckers nach seinem Austritt aus der Gefäßbahn weiter zu verfolgen. Hierüber liegt aus älterer Zeit eine ausgezeichnete Arbeit von Brazol (122) vor. In neuerer Zeit haben Bang (8), Kleiner (121) sowie Palmer (32) mit moderner Methodik Beiträge zu dieser Frage geliefert, ohne daß man sagen könnte, daß das Problem bereits restlos geklärt wäre. Daß

die erste Phase dieses Prozesses, der Übertritt des Zuckers aus dem Blut in die Gewebslymphe durch einfache Diffusion erfolgt, wurde schon erörtert, ebenso daß bereits in diesem Stadium Störungen eintreten können. Auf die Anreicherung der Lymphe mit Zucker folgt dann weiterhin eine Zunahme des Zuckergehaltes der verschiedenen Organe, welche sich analytisch nicht nur unmittelbar nach Abschluß der Infusion, sondern auch noch 1—2 Stunden später nachweisen läßt. Die Gewebe besitzen die Fähigkeit, längere Zeit hindurch Glukose in ziemlich hoher Konzentration unverändert aufzustapeln, ganz ähnlich wie dies für verschiedene Salze durch die Untersuchungen von Magnus nachgewiesen wurde. Der Zuckerspiegel der Organzellen steigt also an, in den verschiedenen Organen jedoch in ganz verschiedenem Ausmaße. Am höchsten ist er, wie zu erwarten, in der Leber, in welcher die Konzentration an freier Dextrose am Schlusse der Infusion die des Blutes beträchtlich übersteigen kann (Bang, Palmer). Auch die Darmwand kann nach Bang sowohl bei peroraler als bei intravenöser Zufuhr Dextrose in sehr hohen Konzentrationen (bis zu 0,6%) festhalten. Das Muskelsystem spielt als Zuckerdepot schon wegen seiner großen Masse eine wichtige Rolle.

Erst als Reaktion auf diese Zuckerüberladung der Organzellen kommt es dann zu Stoffwechselprozessen, wie Synthese zu Glykogen oder Oxydation eines Teiles des zugeführten Zuckers, durch welche der übermäßige Zuckergehalt wieder vermindert wird. Ein Teil des Zuckerüberschusses verläßt den Körper mit dem Harn, doch pflegt die Menge desselben beim Menschen 10% des einverleibten Zuckers nicht zu übersteigen. Mehrfach wurde der Versuch gemacht, eine vollständige Bilanz über das Schicksal der zugeführten Dextrose aufzustellen. Brazol konnte bei Kaninchen 70—80% des infundierten Zuckers als solchen im Blut, verschiedenen Organen und im Harn wiederfinden, Bang unmittelbar nach der Infusion in einem Versuch 47,9%, im anderen 75,5%. Da in dieser Zeit weder durch Verbrennung noch durch Umwandlung in Glykogen ein wesentlicher Teil des einverleibten Zuckers verschwunden sein kann, schließt Bang aus dem Defizit auf noch unbekannte Kohlehydratdepots im Körper. Palmer berechnet aus Versuchen an sieben verschiedenen Hunden, daß 1 bis 2 Stunden nach enteraler oder parenteraler Zuckerzufuhr 55—97% der einverleibten Menge als Dextrose in den Geweben resp. im Darminhalt aufgestapelt sind.

Wir sind deshalb so ausführlich auf den Verlauf der Blutzuckerkurve nach Zuckerzufuhr eingegangen, weil die sogenannte glykämische Reaktion vielfach bereits in der Klinik diagnostisch verwertet wird. Sie ist zweifellos der früher üblichen Bestimmung der Assimilationsgrenze, bei welcher entweder nur der Harn untersucht oder nur eine einmalige Blutzuckerbestimmung ausgeführt wurde, bedeutend überlegen. Da die Zuckerausscheidung durch den Harn nicht nur von der Höhe und dem Verlauf der Zuckerkurve des Blutes abhängt, sondern auch noch von anderen Faktoren, kann sie kein getreues Bild der Verhältnisse des Zuckerspiegels im Blute geben. Die Möglichkeit, eine Blutzuckerkurve nach Zuckerzufuhr gewinnen und den Verlauf derselben bei verschiedenen pathologischen Zuständen mit dem in der Norm vergleichen zu können, bedeutet daher einen nicht zu unterschätzenden diagnostischen Fortschritt. Hiefür war es aber notwendig, eine Normalkurve aufzustellen und die Bedingungen

zu ermitteln, die den Ablauf der glykämischen Reaktion möglichst gleichmäßig gestalten.

8. Die Blutzuckerkurve nach Zufuhr von Lävulose und Galaktose.

In den letzten Jahren hat man begonnen, den Verlauf der glykämischen Reaktion nach Verfütterung blutfremder Hexosen wie Lävulose oder Galaktose zu studieren. Solche Versuche sind nicht nur aus diagnostischen Gründen wertvoll, sie versprechen auch manchen Einblick in das Wesen der exogenen Regulation und bilden so eine willkommene Ergänzung der Befunde mit Dextrosezufuhr. Bei diesen Untersuchungen ist in Betracht zu ziehen, daß man, wenn die Blutzuckerbestimmungen mit der üblichen Methode vorgenommen werden, Werte erhält, die sich aus der resorbierten Lävulose resp. Galaktose und aus der von vornherein im Blut anwesenden Dextrose zusammensetzen (Gesamtzuckerwert). Es wäre natürlich sehr wünschenswert, beide Zuckerarten nebeneinander bestimmen zu können. Aus methodischen Gründen war dies bisher bei Galaktose nicht möglich. Bei Lävulose ist es von einem Autor (Isaac [123]) nach der Methode von Tollens ausgeführt worden. Was zunächst das Verhalten des in gewöhnlicher Weise bestimmten Gesamtzuckers des Blutes nach Einnahme von Lävulose betrifft, so geben mehrere Autoren übereinstimmend an, daß die Blutzuckerkurve beim gesunden Menschen viel flacher verläuft wie nach der gleichen Menge Traubenzuckers, ja manche, wie Maclean und de Wesselow (124) behaupten, daß überhaupt keine Erhebung festzustellen ist. Spence und Brett (72) fanden nach Einnahme von 50 g Lävulose beim Menschen, daß der Blutzucker nur um 5—10 mg pro 100 ccm Blut anstieg, was knapp außerhalb der Fehlergrenzen der Methodik gelegen ist. Auch Isaac gibt an, daß der Blutzucker nach 100 g Lävulose nur sehr wenig ansteigt. In keinem seiner Normalfälle wurde der Wert von 0,12 % überschritten. Wiederholt konnte zu keinem Zeitpunkt eine Erhebung der Kurve festgestellt werden, zeigte diese vielmehr von vornherein eine Tendenz zum Absinken. Kahler und Machold (125) fanden bei 14 Normalfällen eine Höchstzunahme um 0,03 % nach 100 g Lävulose.

Bei der getrennten Bestimmung von Dextrose und Lävulose konnte Isaac einen sehr bemerkenswerten Befund erheben, welchem meiner Ansicht nach für die Theorie der Blutzuckerregulation große Bedeutung zukommt, was im dritten Kapitel begründet wird. Die Partialkonzentration der Dextrose im Blute bleibt nämlich nach Lävulosezufuhr nicht auf dem Ausgangsniveau, sondern sinkt ab, so z. B. in einem Fall von 0,096 % auf 0,068 % in einer halben Stunde. Der Gehalt des Blutes an Lävulose macht nach einer halben Stunde etwa $^1/_3$—$^1/_4$ von der Gesamtreduktion aus, ist also relativ niedrig. Der flache Verlauf der Blutzuckerkurve nach Lävulosezufuhr beruht nach dem Gesagten offenbar auf zwei Umständen: auf einer Abnahme des Dextrosegehaltes des Blutes und auf der Fähigkeit des Organismus, in erster Linie wohl der Leber, die Lävulose dem Blute besonders rasch, jedenfalls rascher zu entziehen als etwa einen gleich großen Überschuß von Dextrose.

Über die Blutzuckerkurve nach Einnahme von Galaktose liegen bis jetzt nur ganz vereinzelte Angaben vor. Bang reproduziert in seinem Buche einige Versuche von Leire, in welchen Menschen 20—40 g Galaktose verabreicht

wurde. Soweit ein Vergleich möglich ist, scheint sich die Kurve in der Höhe des Anstiegs von der nach der gleichen Menge Dextrose nicht wesentlich zu unterscheiden. In jüngster Zeit berichten auch Kahler und Machold über derartige Untersuchungen. Nach 40 g Galaktose stieg der Blutzucker bei normalen Menschen im Maximum um 0,03% (es wurde allerdings nur je einmal eine Stunde nach der Zufuhr untersucht), das wäre also eine schwächere Zunahme, als sie 40 g Glukose in den Versuchen von Staub hervorrief, eine stärkere jedoch als nach 40 g Lävulose, von welchem Zucker selbst 100 g die Gesamtreduktion des Blutes nur um 0,03% steigert. Ob der Gesamtzucker des Blutes nach Galaktose deshalb stärker zunimmt als nach Lävulose, weil im ersteren Falle die Depression des Dextrosewertes geringer ausfällt, oder ob Galaktose schwerer von den Geweben speziell der Leber aufgenommen wird als Lävulose, muß so lange unentschieden bleiben, bis auch Galaktose getrennt neben Dextrose quantitativ bestimmt werden kann.

In der Klinik hat sich bekanntlich die Untersuchung auf alimentäre Lävulosurie resp. Galaktosurie als Funktionsprüfung der Leber (richtiger Funktionsprüfung der exogenen Blutzuckerregulation) geeigneter erwiesen wie auf Dextrosurie. Der Grund hierfür liegt sicher zum größeren Teile darin, daß die Sekretionsschwelle der Niere für diese blutfremden Hexosen wesentlich niedriger liegt als für Dextrose. Gewöhnlich scheidet schon der normale Mensch nach 20 g Galaktose etwas von diesem Zucker im Harn aus. Es ist daher die Gefahr, daß der Harn trotz pathologischen Ablaufes der Blutzuckerkurve zuckerfrei bleibt, hier weit weniger groß als bei Dextrose. Doch spielt auch bei Lävulose und Galaktose der renale Faktor eine gewisse Rolle, wie aus den Untersuchungen von Kahler und Machold an Nierenkranken hervorgeht. Wo aber keine renalen Störungen vorliegen, sagt die Bestimmung des betreffenden Zuckers im Harn vorläufig sogar in mancher Beziehung mehr aus als die Anlage einer Blutzuckerkurve, bei welcher nur der Gesamtzucker bestimmt wird. Die Menge der im Harn erscheinenden Lävulose resp. Galaktose ist nämlich offenbar nicht so sehr von der Höhe des Gesamtblutzuckers als von der Partialkonzentration des betreffenden Zuckers im Blute abhängig. Der Harnbefund bietet daher gewissermaßen einen Ersatz für die derzeit noch nicht ausführbare getrennte Bestimmung beider Zucker im Blute. Es ist daher auch nicht verwunderlich, daß, wie wieder aus den Versuchen von Kahler und Machold hervorgeht, kein Parallelismus besteht zwischen der Menge der ausgeschiedenen Galaktose und dem Verlauf der Blutzuckerkurve, indem das eine Mal bei hohem Anstieg der letzteren nur wenig Galaktose ausgeschieden wird, das andere Mal trotz relativ geringer Erhöhung des Blutzuckers viel Galaktose im Harn erscheint; denn die Höhe des Gesamtblutzuckers sagt über die Partialkonzentration an Galaktose noch nichts aus.

II. Der Einfluß der verschiedenen Organe auf die Blutzuckerregulation.

In diesem Kapitel werden nur jene Blutzuckeranomalien berücksichtigt, die sich auf bestimmte Organe oder Organsysteme mit Sicherheit oder einer gewissen Wahrscheinlichkeit beziehen lassen. Die Erfahrungen der menschlichen Pathologie

sind in dieser Richtung nur zum kleineren Teil verwertbar, die wichtigste Unterlage bieten vielmehr unsere Kenntnisse über experimentelle und toxische Hyperglykämien (resp. Hypoglykämien). Manche Autoren schätzen die Dienste, welche das Tierexperiment für das Verständnis des Diabetes mellitus geleistet hat, sehr gering ein, so z. B. Gigon (126). Ich glaube aber im III. und IV. Kapitel zeigen zu können, daß der größte Teil dessen, was man über die Physiologie der Blutzuckerregulation und über ihre Störungen, demnach auch über den Pankreasdiabetes aussagen kann, der Lehre von den toxischen und experimentellen Blutzuckeranomalien zu verdanken ist. Daß sich der Pankreasdiabetes in vielen Beziehungen von allen anderen Hyperglykämien unterscheidet, ist nicht zu bezweifeln. Bei vielen Formen der letzteren ist aber der Mechanismus dank der größeren Einfachheit der Verhältnisse heute so weit geklärt, daß wir der Hauptsache nach verstehen, warum der Blutzucker von der Norm abweicht. Damit ist wenigstens ein sicherer Ausgangspunkt gewonnen, von welchem aus ganz bestimmte Fragen über die Genese des Diabetes mellitus gestellt und zum Teil auch beantwortet werden können. Nur auf diesem Wege kann, glaube ich, der Ausweg aus der unfruchtbaren Diskussion gewonnen werden, die sich auf die bekannte Alternative vermehrte Zuckerbildung oder gestörter Zuckerverbrauch festgelegt hat.

1. Nervensystem.

A. Großhirn.

Es scheint bisher noch nicht untersucht worden zu sein, ob sich durch Reizung oder Exstirpation bestimmter Stellen des Kortex Hyperglykämie erzeugen läßt. Gelegentliche Befunde über Glykosurie bei Tumoren des Großhirns sind wegen der Unübersichtlichkeit der Verhältnisse (Druckwirkung usw.) lokalisatorisch nicht zu verwerten. Das gleiche gilt von Hirnblutungen und Enzephalomalazien. So sind wir in unserer Kenntnis über die Beziehungen der Großhirnrinde zur Blutzuckerregulation auf jene Vorkommnisse angewiesen, die gemeiniglich als psychische Hyperglykämien und Glykosurien bezeichnet werden. Es ist seit langem bekannt, daß psychische Traumen nicht nur die Glykosurie eines manifesten Diabetes verstärken können, sondern gelegentlich auch einen bis dahin latenten Diabetes manifest werden lassen. Es ist aber sicher unberechtigt, alle transitorischen Glykosurien nach psychischer Erregung auf diabetische Anlage zu beziehen, wozu man früher geneigt war. Neuere Untersuchungen haben mit der Tatsache bekannt gemacht, daß auch bei ganz normalen Menschen seelische Erregungen Veränderungen in der Zuckerkonzentration des Blutes resp. Glykosurie auslösen können. ja daß dies, wenn schon kein regelmäßiges, so doch ein sehr häufiges Vorkommnis darstellt. Ich führe als markante Beispiele an: den Befund von Marañon (127), daß Flieger bereits vor dem Aufstieg eine deutliche Hyperglykämie aufweisen, die während des Fluges noch zunimmt. Sehr charakteristisch ist eine Mitteilung von W. B. Cannon (128), der in gemeinsamer Untersuchung mit Smillie unter 9 Studenten bei vieren nach einer strengen Prüfung Glykosurie fand, nach einer leichten Prüfung jedoch nur bei einem. Derselbe Autor stellte gemeinsam mit C. H. Fiske fest, daß von 25 Teilnehmern eines Fußballwettkampfes 12 unmittelbar nach dem Match Zucker im Harn ausschieden. Dies kann zum Teil vielleicht

auf die körperliche Anstrengung (resp. relativen Sauerstoffmangel) bezogen werden; sicher war aber auch eine psychische Komponente mit im Spiele; denn zwei Ersatzleute, die nicht in Aktion getreten waren und ein Zuschauer zeigten gleichfalls transitorische Glykosurie. — Inwieweit die von einigen Autoren beobachtete Hyperglykämie bei Geisteskranken mit Erregungszuständen der Großhirnrinde in Zusammenhang zu bringen ist, muß vorläufig dahingestellt bleiben. Hier kommen konkurrierend Inanition (Hungerdiabetes), Blutdrüsenanomalien sowie konstitutionelle Minderwertigkeit in Betracht, für welch letztere Kahler (96) Störungen der Blutzuckerregulation nachgewiesen hat. Heidema (129) findet mäßig erhöhte Blutzuckerwerte in einem Teil der Fälle bei Manie, bei Melancholie und Dementia praecox. Bei der nicht selten beobachteten Glykosurie bei traumatischen Neurosen kommen neben dem psychischen Faktor auch (anatomische oder subanatomische) Veränderungen subkortikaler Zentren in Frage.

Im Tierversuch ist es natürlich noch viel schwieriger zu beurteilen, was als psychische Hyperglykämie, psychisch im Sinne von Erregung des Großhirns, anzusprechen ist. Nach Analogie mit den Erfahrungen am Menschen wird man hierher jedenfalls jene Steigerungen des Blutzuckers rechnen können, bei denen die Tiere durch irgend etwas in Schreck oder Wut versetzt worden sind. Das gilt z. B. für die Hyperglykämie, die Cannon, Shool und Wright (130) an im Käfig gehaltenen Katzen beobachtet haben, wenn sie durch einen aggressiven Hund angebellt wurden. Sie soll mit vermehrter Adrenalinausschüttung ins Blut einhergehen, also eine psychisch bedingte Adrenalinhyperglykämie sein (Cannon und de la Paz [130a]). Gegen diese letztere Angabe sprechen jedoch die Befunde von Stewart und Rogoff (131), die die emotionelle Hyperglykämie auch bei solchen Katzen auftreten sahen, deren Nebennieren durch Nervendurchschneidung vom Zentralnervensystem abgeschaltet waren. Im übrigen ist die psychische Hyperglykämie bei Tieren ein inkonstantes Phänomen.

Vieles aber, was als psychische Hyperglykämie bezeichnet wurde, hat sicher mit dem Großhirn nichts zu tun. Es war schon lange bekannt, daß gewisse einfache Manipulationen, die bei der Versuchsvorbereitung nicht zu umgehen sind, wie Fesselung auf dem Versuchsbrett, Freilegung von Blutgefäßen usw. bei den gewöhnlichen Laboratoriumstieren nicht selten Blutzuckerveränderungen hervorrufen. Am bekanntesten ist die von Böhm und Hoffmann (132) beschriebene Fesselungsglykosurie der Katzen geworden. Auf diesen Punkt haben Hirsch und Reinbach (133) in systematischen Untersuchungen neuerdings die Aufmerksamkeit gelenkt und auf seine Bedeutung als Fehlerquelle beim Studium der experimentellen Hyperglykämie hingewiesen. Nach ihren Untersuchungen zeigen Kaninchen ziemlich regelmäßig bei Fesselung und Freilegung der Karotis, in schwächerem Grade auch ohne Fesselung und bei schonender Blutentnahme aus der Ohrvene Blutzuckersteigerungen von zum Teil sehr beträchtlicher Höhe, die auch durch Äthernarkose nicht unterdrückt werden können. Sie beziehen dieselben auf einen Nervenschock. Das gleiche Verhalten wurde kurz darauf von Löwy und Rosenberg (134) für den Hund festgestellt. Bang (135) konnte diese Befunde im Gegensatz zu seinen früheren Erfahrungen späterhin bestätigen und dahin erweitern, daß mit zunehmender Gewöhnung der Kaninchen an die Laboratoriumsverhältnisse zuerst die Hyperglykämie bei Blutentnahme ohne Fesselung schwindet, später auch die bei

Fesselung, und zwar auch dann, wenn die Tiere bei diesem Akt schreien und sich unruhig gebärden, so daß nur die mit der operativen Freilegung der Gefäße verbundene Hyperglykämie. d. h. also eine Hyperglykämie durch Reizung sensibler Nerven, wie sie weiter unten besprochen wird, übrig bleibt. Obwohl hier sicher ein Ursachenkomplex vorliegt (Abkühlung bei der Fesselung, teilweise Asphyxie, Nervenreizung usw.), belegte Bang diese Form mit der Bezeichnung psychische Hyperglykämie. Daß hier jedoch Großhirnerregung nicht mit im Spiele ist, geht deutlich aus den Versuchen von Morita (136) hervor. Kaninchen, denen beide Großhirnhemisphären exstirpiert worden waren und die sich von der Operation vollkommen erholt hatten und normale Blutzuckerwerte aufwiesen, zeigten nach mehrstündiger Fesselung trotzdem einen Blutzuckeranstieg in dem gleichen (geringen) Ausmaß wie die Kontrolltiere. Bei großhirnlosen Tieren ließ sich ferner auch durch schmerzhafte Reize (intraperitoneale Injektion von Benzoylchlorid) eine sehr beträchtliche Blutzuckersteigerung erzielen. Offenbar liegt also der Hyperglykämie nach Fesselung oder Reizung sensibler Nerven (operative Hyperglykämie) eine Erregung tiefer gelegener Hirnteile zugrunde.

Die Befunde von Hirsch und Reinbach sowie anderer Autoren, die sich ihnen anschlossen, haben eine Zeitlang in die Lehre von den experimentellen und toxischen Hyperglykämien eine gewisse Verwirrung gebracht. Es schien schwierig oder unmöglich zu sein, die Wirkung mancher Eingriffe oder Gifte auf den Blutzucker von den unspezifischen Einflüssen der vorbereitenden Maßnahmen mit Sicherheit abzugrenzen. Mehrfach wurde daher auch die Ansicht ausgesprochen, daß diese ganze Lehre revisionsbedürftig sei. Im speziellen wurde von Hirsch und Reinbach selbst aus diesen Gründen die Existenz der Äther- und Morphiumhyperglykämie in Zweifel gezogen, und Bang (137) ging noch weiter, da er auch den Blutzuckeranstieg nach Erstickung, Diuretin und Aderlaß einfach auf psychische Erregung zurückführen wollte. Andere Autoren (Rolly und Oppermann [138]) wollten wieder nur das Kaninchen von solchen Versuchen ausgeschlossen wissen, obwohl, wie bereits erwähnt, für Hunde und Katzen die gleichen Bedenken bestehen. Diese Skepsis war zweifellos übertrieben. Heute gelingt es bekanntlich, mittels Blutentnahme aus der Ohrvene und Verwendung der Mikromethodik unter entsprechenden Kautelen bei allen Laboratoriumstieren vollkommen gleichmäßige Blutzuckerwerte zu erhalten. Gerade das Kaninchen zeichnet sich durch besonders gleichmäßige Blutzuckerkurven aus, natürlich unter der Voraussetzung, daß man laboratoriumsgewöhnte Tiere verwendet. Der Außerachtlassung dieses letzteren Umstandes dürfte in erster Linie die besondere Irregularität der Blutzuckerzahlen von Hirsch und Reinbach zuzuschreiben sein; vielleicht kommt noch hinzu, daß die von den Autoren angewendete Mikromethodik damals in den Kinderschuhen steckte. Übrigens kann man auch bei etwas größerer Blutentnahme, selbst wenn man genötigt ist, die Tiere zu fesseln und die Karotis freizulegen, Werte für den Blutzucker erhalten, die mit den unter den gegenwärtigen, günstigeren Bedingungen gewonnenen recht gut übereinstimmen, wie ich auf Grund einer großen Erfahrung aus der Ära vor der Mikromethodik in Übereinstimmung mit anderen älteren Autoren feststellen möchte.

Über die Bahnen, auf welchen das Großhirn seine die Blutzuckerregulation beeinflussenden Reize zur Peripherie sendet, ist nichts Näheres bekannt. Doch liegt die Annahme nahe, daß sie zu den gleich zu besprechenden Zentren im Hirnstamm und der Medulla oblongata in Beziehung treten. Die Ausschaltung des ganzen Großhirns durch Exstirpation der Hemisphären hat an sich keinen Einfluß auf die Höhe des Blutzuckers (Morita).

B. Hirnstamm, Kleinhirn und Medulla oblongata.

Der Wärmestich, bei dem bekanntlich eine Stelle medial vom Corpus striatum getroffen wird, ruft nach Senator (139), Noel Paton (140), Richter (141)

und Kuno (142) eine geringfügige Hyperglykämie hervor, was jedoch in neueren Untersuchungen von K. Naito (143) sowie von S. Morita und M. Naito (144) bestritten wird. Rolly fand nach dem Wärmestich bei Kaninchen Schwund des Leberglykogens. Auch ist seine Wirkung auf die Körpertemperatur an einen gewissen Glykogengehalt der Leber gebunden. Neuerdings haben Brugsch, Dresel und Lewy (145) gefunden, daß es nach der Piqûre, d. h. nach (einseitiger) Verletzung des dorsalen Vaguskerns bei Kaninchen zu retrograder Degeneration eines gleichseitig gelegenen Kernes dicht am III. Ventrikel kommt, der dem Nucleus periventricularis der älteren Autoren entspricht. Ferner finden sich eigenartige Degenerationserscheinungen im Ganglion habenulae. Es würde sich hier also um Zentren handeln, die dem der Piqûre übergeordnet sind und vielleicht Zwischenstationen zwischen Kortex und den zuckerregulierenden Zentren der Medulla oblongata darstellen. Auf eine weitere Beziehung der Stammganglien zur Blutzuckerregulation deuten pathologisch-anatomische Befunde, die Dresel und Lewy (146) an den Gehirnen von vier im Koma verstorbenen Diabetikern erhoben haben. Im Dorsalabschnitt des äußeren und mittleren Gliedes des Globus pallidus fanden sich in allen vier Fällen beiderseits schollige und blasige Gebilde offenbar lipoider Natur[1]), daneben eigentümliche Degeneration der Ganglienzellen, Gliawucherung und Markverarmung. Der Nucleus periventricularis war frei von pathologischen Veränderungen, dagegen zeigte in zwei dieser vier Fälle der dorsale Vaguskern Zellverarmung und Gliafaserbildung. Auf Grund dieser Befunde glauben die Autoren, dem Corpus striatum eine große Bedeutung für die Blutzuckerregulation und die Pathogenese des Diabetes mellitus beilegen zu müssen.

Einen Einfluß subkortikaler. zwischen Großhirnrinde und Oblongata eingeschalteter Zentren auf die Blutzuckerregulation nimmt auch Mellanby (148) an. Er dezerebriert Katzen nicht auf mechanischem Wege, sondern nach einer von Langley stammenden Methode mittels Injektion von Stärkelösung in das periphere Ende einer Karotis. Bei diesem Vorgehen werden je nach der Menge der injizierten Lösung verschiedene Hirnteile ausgeschaltet. Bei Injektion von 1 ccm z. B. geht die Ausschaltung bis zum Mittelhirn, so daß ein solches Tier keine Augenreflexe mehr zeigt, während die Zentren für Respiration und Blutdruck in der Oblongata noch intakt sind. In diesem Zustande hält sich der Blutzucker stundenlang auf beträchtlicher Höhe oder vielmehr er sinkt von den durch die vorhergehende Äthernarkose und den operativen Eingriff bedingten hyperglykämischen Werten nicht ab. Wird aber durch Injektion größerer Stärkemengen auch die Oblongata ausgeschaltet und ein sogenanntes spinales Tier hergestellt, so fällt die Hyperglykämie in kurzer Zeit zu annähernd normalen Werten ab. Mellanby glaubt damit bewiesen zu haben, daß in höheren

[1]) Wie die Autoren selbst hervorheben, finden sich an den beschriebenen Stellen des Globus pallidus schon in der Norm Gebilde lipoider Natur, wenn auch in geringerer Zahl. Lubarsch (147) rechnet die Glia- und Adventitiazellen des Globus pallidus zum retikuloendothelialen Apparat. Nun sind aber Veränderungen anderer Teile dieses Apparates im Diabetes schon seit längerer Zeit bekannt; ich erinnere an die sogenannte großzellige Milzhyperplasie. Wahrscheinlich stehen diese Veränderungen mit den Störungen des Fett- und Lipoidstoffwechsels des Diabetikers in Zusammenhang. Es liegt daher nahe, auch in den Fällen der Berliner Autoren, die alle im Koma starben, die beschriebenen Gehirnveränderungen nicht als die Ursache, sondern als Folgezustände des Diabetes anzusehen.

Hirnteilen Hemmungszentren gelegen sein müssen, welche auf das den Blutzucker regulierende Zentrum in der Oblongata einen dämpfenden Einfluß ausüben und deren Ausschaltung dann zu Hyperglykämie führen muß. Da nach den Versuchen von Morita das Großhirn für solche Hemmungen nicht in Betracht kommt, müßten diese Hemmungszentren in die Stammganglien verlegt werden. Mellanbys Behauptungen sind aber durch Versuchsprotokolle nur sehr mangelhaft belegt; auch ist die Versuchsanordnung zu unübersichtlich, um weitergehende Schlußfolgerungen zu rechtfertigen.

Zwischenhirn. Die nächste Station auf dem Wege in kraniokaudaler Richtung, die für die Blutzuckerregulation Bedeutung hat, ist das Zwischenhirn. Aschner (149) hat gezeigt, daß Verletzungen oder Reizung in der Gegend des Tuber cinereum Glykosurie auslöst. Diese Stelle an der Zwischenhirnbasis ist identisch (oder liegt zumindest in unmittelbarer Nachbarschaft) mit der von Karplus und Kreidl (150) gefundenen Region, die eine Zentralstation sympathischer Apparate verschiedener Funktion darstellt. Bei Eingriffen in dieser Gegend kommt es leicht zu Schädigungen der benachbarten Hypophyse; doch konnte Aschner den Nachweis erbringen, daß der „Hypothalamuszuckerstich" auch bei Umgehung dieser Blutdrüse oder nach vorhergehender Exstirpation derselben wirksam ist. Über die strittige Frage der Beziehungen der Hypophyse zur Blutzuckerregulation siehe im Abschnitt Hypophyse. Leschke (151) fand bei zwei Fällen von Diabetes mellitus histologische Veränderungen im Zwischenhirn, und zwar Zellveränderungen und zystenförmige Spaltbildungen im Hypothalamus, in der Mitte zwischen Corpus mamillare und Infundibulum.

Kleinhirn. Hier liegen nur die alten Angaben von C. Eckhard (152) vor, der eine Stelle im hinteren Teil des Kleinhirnwurms, und zwar im zweiten Lappen von rückwärts gezählt, auffand, von der sich durch Stichverletzung, chemische oder elektrische Reize bei Kaninchen ebenso regelmäßig Glykosurie und Hydrurie auslösen ließ wie durch die Piqûre. Durchschneidung der zur Leber ziehenden Nerven macht auch hier den Reiz unwirksam. Bei Hunden konnte eine ähnliche Stelle im Kleinhirnwurm nicht gefunden werden.

Medulla oblongata. In ihr ist bekanntlich die Piqûrestelle gelegen, durch deren Entdeckung zum ersten Male die Abhängigkeit eines Stoffwechselvorganges vom Nervensystem bewiesen wurde. Untersuchungen der neuesten Zeit von Brugsch, Dresel und Lewy (153) gingen darauf aus, durch Anwendung möglichst zirkumskripter Stichläsionen dieses Zentrum genauer zu lokalisieren. Dabei stellte sich heraus, daß diejenige Stelle, von der sich am regelmäßigsten und deutlichsten Hyperglykämie auslösen läßt, dem sogenannten vegetativen (dorsalen) Vaguskern der älteren Autoren entspricht. Es genügt die einseitige Läsion des Kernes. Auch innerhalb dieses Kernes ließ sich eine weitere Differenzierung noch durchführen. Betrifft die Verletzung das hintere Drittel desselben, so kommt es zu der bekannten Hyperglykämie und Glykosurie, trifft der Stich aber das vordere Ende, so resultiert Hypoglykämie. Weiterhin fanden die genannten Autoren, daß nach partieller Exstirpation des Pankreas einige Zellen im vordersten dorsalen Teile des vegetativen Oblongatakernes in retrograde Degeneration verfallen. Auf Grund dieser Befunde kommen sie zu folgender Vorstellung über die Blutzuckerregulation. Im hinteren Teil des dorsalen Vaguskernes liegen Sympathikuszellen, die auf dem Wege über die Nebennieren

zur Zuckermobilisierung führen, im vordersten Teile Vaguszellen, die die innere Sekretion des Pankreas anregen und auf diese Weise den Glykogenaufbau begünstigen. Unter normalen Verhältnissen müssen sich diese beiden antagonistischen Vorgänge im Gleichgewicht befinden. Die Sicherung dieses Gleichgewichtes obliegt den früher erwähnten, übergeordneten Zuckerzentren im Striatum und Nucleus periventricularis. Vergleiche jedoch hierzu die Ausführungen im dritten Kapitel über die relative Unabhängigkeit der Regulation vom Zentralnervensystem.

Daß es sich bei der Piqûre um Reizung eines Zentrums und nicht um Ausschaltung hemmender Einflüsse, die von höher gelegenen Hirnteilen kommen, handelt, geht schon daraus hervor, daß ihr Effekt ein zeitlich begrenzter ist und nach einigen Stunden vollständig abklingt. Der Weg, welchen dieser Reiz von seiner Ursprungsstätte im verlängerten Mark zum peripheren Erfolgsorgan einschlägt, ist im wesentlichen schon durch die klassischen Untersuchungen von Claude Bernard und Carl Eckhard klargestellt worden. Ergänzungen hierzu wurden in späterer Zeit durch Wertheimer und Battez (154) sowie besonders durch Freund und Schlagintweit (155) geliefert. Es steht jetzt fest, daß die in Betracht kommenden Bahnen durch das Halsmark und obere Dorsalmark verlaufen, das letztere oberhalb des sechsten Dorsalsegmentes verlassen, von wo aus dann der Impuls auf dem Wege der Splanchnizi zur Peripherie gelangt. Dementsprechend ist auch die Durchschneidung der Nervi vagi ohne Bedeutung für den Erfolg der Piqûre.

Das periphere Erfolgsorgan der Piqûre. Da der Zuckerstich nach Durchschneidung der Splanchnizi unwirksam wird, kann sein Erfolgsorgan nur eines resp. mehrere der von diesen Nerven versorgten Abdominalorgane sein. Claude Bernard dachte, dem Stande der damaligen Kenntnisse entsprechend, naturgemäß nur an die Leber. Heute kommen neben dieser noch insbesondere zwei Organe schon a priori in Betracht, die Nebennieren und das Pankreas. Während über die Beziehungen des letzteren zum Piqûrezentrum nur ganz wenige und unsichere Befunde vorliegen, ist über die Bedeutung der Nebennieren für den Mechanismus des Zuckerstichs eine ganze Literatur entstanden. Sie enthält zum Teil einander direkt widersprechende Angaben, so daß es auch heute noch schwer fällt, ein ganz klares Bild der Sachlage zu gewinnen. Zwei Fragen sind hierbei, wie mir scheint, nicht scharf voneinander getrennt worden, wodurch sich manche Widersprüche erklären, nämlich 1. ist das Vorhandensein und die Funktion der Nebennieren unumgängliche Vorbedingung für das Zustandekommen der Zuckerstichwirkung, und 2. wenn dies nicht der Fall ist, sind sie unter normalen Verhältnissen doch irgendwie am Mechanismus der Piqûre beteiligt? Die erste Frage wurde ursprünglich bejaht. A. Mayer (156) fand, daß nebennierenlose Kaninchen nach der Piqûre keine Glykosurie mehr zeigen, was Kahn (157) bestätigen konnte. Daß nicht Glykogenmangel an diesem Mißerfolg schuld ist, wurde von Kahn und Starkenstein (158) ausdrücklich nachgewiesen. Diesen älteren Befunden stehen jedoch entgegengesetzte aus neuerer Zeit gegenüber. So konnten Freund und Marchand (159) gleichfalls am Kaninchen kurz nach der Exstirpation beider Nebennieren noch eine Wirkung des Zuckerstichs durch Blutzuckerserien nachweisen. (Die älteren Autoren hatten entweder nur den Harn untersucht oder aus vereinzelten Bestimmungen im Kammerwasser auf das Verhalten des Blutzuckers geschlossen.) Die Versuche von

Freund und Marchand sind nicht durchwegs überzeugend und haben daher auch von anderen Autoren, insbesondere von seiten Kahns (160) eine scharfe Kritik erfahren. Besonders wurde der Vorwurf erhoben, daß ihre Tiere noch unter der Einwirkung des Operations- und Narkoseschocks ständen und der Blutzucker infolgedessen spontane Unregelmäßigkeiten aufweise. Wenn man aber ihre Protokolle noch so kritisch durchgeht, muß man doch zu der Überzeugung kommen, daß in einem Teil der Fälle der Zuckerstich zweifellos wirksam war, und zwar, was besonders wertvoll ist, auch dort, wo sich die Folgen der Nebennierenexstirpation bereits in Gestalt von Hypoglykämie bemerkbar machten. Endgültig bewiesen aber scheint mir die Wirksamkeit des Zuckerstichs am nebennierenlosen Tier durch die Arbeit von Stewart und Rogoff (161). Die amerikanischen Autoren arbeiteten ebenso wie Kahn an Kaninchen, bei denen die zweizeitige Nebennierenexstirpation bereits monatelang zurücklag, so daß sich die Tiere weder im Verhalten des Blutzuckers noch sonstwie von normalen unterschieden. Trotzdem erzielten sie durch die Piqûre, allerdings nur in einem Teil der Fälle, Blutzuckeranstiege, die denen der Kontrolltiere nicht nachstanden. Übrigens versagt der Zuckerstich manchmal auch bei normalen Tieren. Das Vorhandensein akzessorischer Nebennieren wurde in den positiven Fällen durch die anatomische Untersuchung ausgeschlossen. Da für die Entscheidung dieser Frage positive Versuche allein maßgebend sind, scheint mir dadurch endgültig klargestellt, daß die Nebennieren kein obligater Bestandteil jenes Mechanismus sind, der der Piqûre zugrunde liegt. Anders aber steht es mit der zweiten Frage, ob die Nebennieren bei einem intakten Tier an der Piqûrewirkung mitbeteiligt sind. Daß dies der Fall ist, wurde insbesondere durch die sehr sorgfältigen Versuche von Jarisch (162) erwiesen. Dieser Autor durchtrennte alle Zweige des Splanchnikus mit Ausnahme jener, welche die linke Nebenniere versorgen, und exstirpierte sodann die rechte Nebenniere. Alle direkten Nervenverbindungen der Leber (und des Pankreas!) mit dem Zentralnervensystem waren also zerstört. Nachdem sich die Tiere von dem Eingriff erholt hatten, wurde der Zuckerstich ausgeführt und war voll wirksam. Hier kann es sich demnach nur um eine zentral ausgelöste Adrenalinausschüttung aus den Nebennieren und nicht um direkte Reizung glykosekretorischer Lebernerven handeln [1]). Weniger Gewicht möchte ich der gleichfalls von Jarisch benutzten umgekehrten Versuchsanordnung beilegen, bei welcher die eine Nebenniere exstirpiert, die andere enerviert wurde, so daß nur die Leber (und das Pankreas) mit dem Zentrum in Verbindung blieb. Bei diesem Vorgehen, das der totalen Nebennierenexstirpation gleichwertig ist, ergab sich unter fünf Versuchen nur zweimal geringe Hyperglykämie. Ich glaube nicht, daß dadurch die Möglichkeit einer direkten Beeinflussung der Leber vom Zentrum widerlegt erscheint, da Jarisch den Blutzucker nur in Einzelbestimmungen untersucht und keine Blutzuckerserien angelegt hat.

Vielfach wurde die Bedeutung der Nebennieren für den Zuckerstich auch

[1]) Freund (163) durchtrennte bei Kaninchen alle im Leberstiel verlaufenden Nerven. Bei solchen Tieren verlief die Piqûre in 5 Fällen negativ, in 3 Fällen schwach, in 3 Fällen stark positiv. Auch hier kann man nur aus den positiven Versuchen etwas schließen. Im Gegensatz zu Freund bin ich daher der Ansicht, daß auch durch diese Versuchsanordnung die Mitbeteiligung der Nebennieren beim Zuckerstich bewiesen wird und seine Befunde mit denen von Jarisch im Einklang stehen.

aus der Tatsache erschlossen, daß das Mark nach dem Stich seine Chromierbarkeit einbüßt (Kahn [157], Borberg [164], Jarisch [162]) und der Adrenalingehalt der Nebennieren sinkt. Gegen diese Art der Beweisführung werden neuerdings von Stewart und Rogoff Bedenken geltend gemacht. Sie weisen mit Recht darauf hin, daß der jeweilige Gehalt an Adrenalin nichts anderes als die Resultierende aus Adrenalinbildung und Adrenalinausschüttung darstellt und daß eine Abnahme desselben ebensogut auf verminderte Neubildung wie auf vermehrte Ausschüttung bezogen werden könne. Tatsächlich konnten sie auch unter den verschiedensten experimentellen Bedingungen zeigen, daß die Größe der in der Zeiteinheit ans Blut abgegebenen Adrenalinmengen sich bedeutend ändern kann, ohne daß sich dies im Adrenalingehalt der Nebennieren markieren muß und umgekehrt. — Mehrfach hat man auch versucht, die nach der Piqûre zu erwartende Zunahme der Adrenalinkonzentration des Blutes direkt nachzuweisen. Nur Kahn ist dies im Blut der Nebennierenvene, das er mittels eines in die Vena cava eingeführten Katheters entnahm, gelungen. Gegen seine Methodik werden aber gleichfalls von Stewart und Rogoff Einwände erhoben, worüber im nächsten Abschnitt berichtet wird.

Zusammenfassend kann man also über die Zuckerstich-Nebennierenfrage derzeit aussagen, daß die Nebennieren zwar unter normalen Verhältnissen offenbar am Mechanismus der Piqûre beteiligt sind, daß aber der Zuckerstich jedenfalls auch ohne Mitwirkung derselben noch zustande kommen kann. Seine Wirkung besteht daher teils in einer direkten, vom Zentrum ausgehenden Reizung glykosekretorischer Lebernerven, teils in einer über die Nebennieren ausgelösten Adrenalinämie, durch welche die gleichen Lebernerven wiederum peripher in Erregung versetzt werden.

Auch das Pankreas soll nach Chauveau und Kaufmann (166) am Mechanismus der Piqûre mitbeteiligt sein. Sie gründen diese Annahme auf die Beobachtung, daß der Stich noch wirksam ist, wenn sämtliche Nervenfasern, die vom Ganglion solare zur Leber ziehen, durchtrennt werden und nur die zum Pankreas erhalten bleiben. Da aber unter diesen Umständen auch die nervöse Verbindung der Nebennieren mit dem Zentrum intakt bleibt, ist die Anordnung des Versuchs im Prinzip mit der von Jarisch identisch und kann daher nicht als Beweis einer Hemmung der inneren Sekretion des Pankreas durch den Zuckerstich angesehen werden.

Letzten Endes läuft also die Zuckerstickwirkung auf eine Beeinflussung der Leber hinaus. Da im Prinzip Adrenalinwirkung und andersartig bedingte Reizung sympathischer Nerven als identisch angesehen werden, kann der weitere Mechanismus der Vorgänge in der Leber zusammen mit der Theorie der Adrenalinwirkung abgehandelt werden. Hier sei nur erwähnt, daß die gewöhnliche Auffassung der Piqûre, die das Wesentliche in einer Steigerung der Glykogenolyse in der Leber und darauffolgenden vermehrten Zuckerabgabe an das Blut sieht, durch eine Reihe von Beobachtungen gut fundiert ist. Sie erklärt den Umstand, daß die Piqûre nur bei einem gewissen Glykogenbestand wirksam wird, sie wird weiter gestützt durch die Feststellung von Bang (8), daß in der überlebenden Leber von Fröschen, bei denen vorher die Piqûre ausgeführt worden war, eine gegen die Norm gesteigerte Glykogenolyse nachzuweisen ist, und sie erfährt eine anatomische Bekräftigung durch die Untersuchungen von Ishimori (167), der in Hofmeisters Laboratorium aus dem histologischen Bild

der Zuckerstichleber direkte Anhaltspunkte für einen abnormen Ablauf des Glykogenabbaues gewinnen konnte.

Reflektorische Beeinflussung von Zuckerzentren.

Auf einer solchen reflektorischen Erregung beruht die durch Reizung sensibler Nerven hervorgerufene Hyperglykämie, die eine wesentliche Komponente der sog. operativen Hyperglykämie darstellt. Daß diese Reflexe nicht über die Hirnrinde, sondern über subkortikal gelegene Zentren verlaufen müssen, wurde bereits bei der Besprechung der Versuchsergebnisse von Morita erwähnt. Welches dieser Zentren dabei jeweilig in Betracht kommt, ist unbekannt. Die Reizung des zentralen Vagusstumpfes wird jedenfalls im Piqûrezentrum, das ja im vegetativen Vaguskern gelegen ist, umgeschaltet. Die efferenten Bahnen des Reflexbogens verlaufen in den Splanchnizi, durch ihre Durchschneidung wird das Auftreten der Glykosurie verhindert (Macleod [168]). Auch diese Glykosurie kommt noch nach Nebennierenexstirpation zustande, wie Starkenstein (169) an einem nebennierenlosen Kaninchen gezeigt hat. Stewart und Rogoff (165) haben mit ihrer Methode des Adrenalinnachweises im Blut keine Vermehrung der Adrenalinsekretion der Nebennieren durch Reizung sensibler Nerven feststellen können, im Gegensatz zu Cannon und Hoskins (170), die mit der Kathetermethode positive Resultate erzielten.

Erregung der Zuckerzentren durch Gifte und sonstige Eingriffe.

Einen großen Teil aller toxischen Hyperglykämien kann man auf Erregung von Zuckerzentren im Zentralnervensystem beziehen, wobei man sich den Mechanismus in ähnlicher Weise vorzustellen hat, wie etwa den der Piqûre. Hierher gehören die Glykosurien resp. Hyperglykämien durch Erstickung, durch Narkotika, durch konzentrierte Salzlösungen sowie durch einige Pharmaka, denen nach ihren sonstigen Wirkungen ein Einfluß auf zentrale sympathische Apparate zugeschrieben werden kann, wie z. B. Koffein, Strychnin usw. Der Beweis, daß es sich in diesen Fällen um vom Zentralnervensystem ausgelöste Hyperglykämien handelt, wird in erster Linie dadurch erbracht, daß sie nach Splanchnikusdurchschneidung geradeso unwirksam werden wie die Piqûre. In den meisten Fällen liegen aber die Verhältnisse nicht so einfach, wie es das Schema verlangt. Man kann sagen, daß die Sachlage durch die weitere Erforschung dieses Gebietes mit verbesserter Methodik an Klarheit eher eingebüßt als gewonnen hat. Als ich (171) 1909 (unter O. Löwis Leitung) eine kritische Gruppierung des über experimentelle und toxische Glykosurien vorliegenden Materials vornahm, ließ sich für die meisten derselben die Frage, ob der Angriffspunkt in der Peripherie oder im Zentralnervensystem gelegen sei, eindeutig beantworten. Damals lagen noch keine fortlaufenden Blutzuckerbestimmungen vor, man war auf vereinzelte Analysen angewiesen, mußte sich sogar häufig mit der Feststellung einer Glykosurie begnügen. Demgemäß konnten nur gröbere Ausschläge berücksichtigt werden. Heute ermöglicht es die Anlegung von Blutzuckerserien, auch geringfügige Abweichungen von der Norm zu erkennen, und macht es notwendig, deren Genese gleichfalls zu erklären. Die Wirkung der in Rede stehenden Substanzen und Eingriffe ist nun natürlich

nicht auf die Zuckerzentren beschränkt; nicht selten haben sie gleichzeitig Stoffwechselveränderungen wie Azidose, Auftreten abnormer Produkte des Eiweißzerfalls usw. zur Folge, die ihrerseits wieder für das Verhalten des Blutzuckers nicht belanglos sind und diesen vor allem auch unabhängig vom Zentralnervensystem zu beeinflussen vermögen. Daher stoßen wir bei vielen der hier zu besprechenden Hyperglykämien auf die Erscheinung, daß zwar die Zunahme des Blutzuckers weit schwächer ausfällt, wenn die Splanchnizi durchschnitten sind, eine geringfügige Steigerung aber auch dann noch eintritt. Es läßt sich dann schwer entscheiden, ob dem in Rede stehenden Eingriff primär ein doppelter, sowohl zentraler als peripherer Angriffspunkt zuzuschreiben ist oder ob für den letzteren erst die angeführten sekundären Veränderungen verantwortlich sind. Ist der zentrale Angriffspunkt einmal festgestellt, so erwächst damit die weitere Aufgabe zu ermitteln, welches der im vorigen Kapitel angeführten Zentren Sitz der Erregung ist. Diese Aufgabe, die durch Durchschneidungs- und Exstirpationsversuche im Gehirn zu lösen wäre, ist bisher nur zum geringsten Teil in Angriff genommen worden. Weiterhin ist dann zu untersuchen, ob es sich im Einzelfalle um Erregung fördernder oder um Ausschaltung hemmender Zentren handelt, ein Problem, das speziell für die durch Narkotika hervorgerufenen Hyperglykämien in Betracht kommt. Schließlich ist noch die Frage zu erledigen, ob der Reiz, der wie bei der Piqûre in der Bahn der Splanchnizi verläuft, direkt zur Leber zieht oder den Blutzucker auf dem Umweg über Pankreas oder Nebennieren verändert.

1. Hyperglykämie durch Asphyxie.

Unter Asphyxie ist hier nur die Störung der äußeren Atmung verstanden. Diese Gruppe ist an erster Stelle zu besprechen, weil bei den Mitteln der anderen Gruppen häufig eine asphyktische Komponente mit im Spiele ist. Die Asphyxie wurde in den verschiedenen Versuchen hervorgerufen durch mechanische Verlegung der Luftwege, durch Einatmen sauerstoffarmer Gasgemische oder indifferenter Gase, durch Einatmen kohlensäurereicher Luft, durch Vergiftung mit Kohlenoxyd resp. Leuchtgas. Man muß aber auch die Hyperglykämie nach Kurarevergiftung hierher rechnen, da bei dieser die Asphyxie das Wesentliche zu sein scheint; die Hyperglykämie bleibt aus, wenn durch künstliche Atmung für genügende Sauerstoffzufuhr gesorgt wird (Macleod [172]). Die eigentliche Noxe bei dieser Gruppe hat man früher in der Anreicherung des Blutes mit Kohlensäure gesehen (Edie [175]). Aber schon das Auftreten der Hyperglykämie bei Einatmung von Wasserstoff oder Kohlenoxyd, wobei es nicht zu Kohlensäureanhäufung kommen kann, spricht dagegen. Bang und Stenström *(173)* fanden bei Kaninchen, die sie kohlensäurereiche Luft einatmen ließen, nur schwache und unregelmäßige Hyperglykämie; sie blieb gelegentlich auch dann aus, wenn die Tiere bis zur Bewußtlosigkeit vergiftet wurden. Kellaway *(174)* hat neuerdings diese Frage gründlich untersucht und durch Zufuhr von Gasgemischen von genau bestimmter Sauerstoffkonzentration gezeigt, daß in erster Linie der Sauerstoffmangel das auslösende Agens ist. Ob dieser wieder ähnlich wie bei der Atemregulation durch Veränderung der aktuellen Reaktion des Blutes resp. der Gewebe wirksam wird, ist noch unbekannt. Versuche von Yamakami (176) zeigen, daß es jedenfalls eine im Blute kreisende

Substanz sein muß, welche die asphyktische Hyperglykämie hervorruft. Wenn das Blut von Tieren, die durch Verschluß der Luftwege erstickt worden waren, anderen Tieren gleicher Rasse eingespritzt wurde, so bekamen auch diese letzteren Hyperglykämie. Neutralisierung des asphyktischen Blutes konnte deren Auftreten nicht verhindern. Azidose kann also zumindesten nicht die alleinige Ursache sein. Die Erregung der Zuckerzentren scheint besonders durch brüske Entstehung der Asphyxie begünstigt zu werden. Allmähliche Ausbildung derselben kann unter Umständen auch dann ohne Veränderung des Blutzuckers verlaufen, wenn die Tiere bis zum Tode vergiftet werden (Bang und Stenström).

Über das Verhalten der asphyktischen Hyperglykämie nach Splanchnikusdurchschneidung liegen folgende Angaben vor. C. Eckhard (177) sah bei Hunden auch nach der Splanchnikotomie Glykosurie durch Kohlenoxyd auftreten, wogegen Starkenstein (169) (nur ein Versuch, keine Blutzuckerbestimmung) zu dem entgegengesetzten Resultat kommt. Macleod (172) findet Hyperglykämie nach mechanischer Erstickung und nach Kurare bei Hunden, bei denen er die im Leberstiel verlaufenden Nerven zerstört hat. Diese Versuchsanordnung ist aber der Splanchnikusdurchschneidung nicht gleichzusetzen, da dabei die zentrale Innervation der Nebennieren gewahrt bleibt und die Wirkung hier ähnlich wie bei den Piqûreversuchen von Jarisch einer zentral ausgelösten Adrenalinämie zugeschrieben werden kann. Kellaways (144) Arbeit bedeutet auch in dieser Beziehung einen Fortschritt. Bei Katzen bewirkt die Einatmung sauerstoffarmer Gemische nach Durchschneidung der Splanchnizi zwar noch Hyperglykämie, der Anstieg des Blutzuckers ist aber bedeutend geringer als beim intakten Tier und tritt erst bei stärkerer Herabsetzung des Sauerstoffpartialdruckes ein.

Die asphyktische Hyperglykämie setzt sich daher aus einer zentralen und einer peripheren Komponente zusammen, von denen die erstere die stärkere zu sein scheint. Für die periphere Wirkung kann man gerade im Falle der Erstickung mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit an Azidose und Produkte unvollkommenen Eiweißabbaus denken, für welche, wie alsbald zu besprechen, eine direkte Reizwirkung auf die Leber im Sinne gesteigerter Zuckermobilisierung nachgewiesen ist. Ferner kommt in Betracht, daß das anoxämische Blut direkt die Nebennieren zu gesteigerter Adrenalinsekretion veranlassen kann, wofür Kellaway Anhaltspunkte beibringt. Was den Mechanismus der zentralen Komponente betrifft, so tritt uns hier in gleicher Weise wie bei der Piqûre die Frage entgegen, ob der im Zentrum gesetzte und auf der Bahn der Splanchnizi fortgeleitete Reiz unmittelbar zur Leber führt und diese zur Mehrausschüttung von Zucker veranlaßt oder primär zu den Nebennieren verläuft, die Blutzuckersteigerung also Folge einer zentral ausgelösten Hyperadrenalinämie ist. Wie beim Zuckerstich scheinen sich auch hier beide Arten von Wirkung miteinander zu verbinden. Bei Katzen sind stärkere Grade der Erstickung auch nach der Exstirpation beider Nebennieren noch deutlich wirksam (Kellaway); ebenso zeigen diese Tiere Erstickungshyperglykämie, wenn einige Zeit früher ihre rechte Nebenniere exstirpiert und die linke ihrer Nervenverbindungen beraubt worden ist (Stewart und Rogoff [165]). Das gleiche gilt für Kaninchen, denen Monate zuvor beide Nebennieren exstirpiert wurden. Die Nebennieren sind also jedenfalls keine obligate Bedingung für das Zustandekommen

der Erstickungshyperglykämie. Weniger sicher läßt sich entscheiden, ob sie überhaupt beim Mechanismus derselben eine Rolle spielen. Dafür würde sprechen, daß der Gehalt der Nebennieren an chromaffiner Substanz resp. an Adrenalin durch Erstickung vermindert wird (Starkenstein, Borberg), ein Befund, dessen Beweiskraft jedoch, wie bereits erwähnt, von Stewart und Rogoff nicht anerkannt wird. Cannon und Hoskins (170) fanden im Blut der Nebennierenvene, das sie mittels eines bis zur Einmündung derselben in die Cava vorgeschobenen Katheters entnahmen, Zunahme der Adrenalinkonzentration nach Asphyxie. Stewart und Rogoff kommen aber mit einer eigenen Methode diesbezüglich zu einem negativen Resultate; ja für den speziellen Fall der Kurarevergiftung stellen sie sogar eine Verminderung der normalen Adrenalinabgabe seitens der Nebennieren fest.

Stewart und Rogoff haben dem schwierigen Problem, den Adrenalingehalt des Blutes unter den verschiedensten Bedingungen zu bestimmen, eine große Reihe sehr mühevoller Untersuchungen gewidmet, über deren Beweiskraft ein abschließendes Urteil derzeit noch nicht gefällt werden kann. Für derartige Untersuchungen kommt nur das Blut der Nebennierenvenen in Betracht, da das Adrenalin sich im Laufe der Zirkulation sehr rasch dem Nachweis entzieht und schon in der Vena cava oberhalb der Leber nicht mehr aufzufinden ist (Gley [178]). Die amerikanischen Autoren gehen von der theoretisch sicher richtigen Annahme aus, daß es nicht so sehr auf die Bestimmung der Adrenalinkonzentration in den gewonnenen Blutproben ankommt, als auf die Größe der in der Zeiteinheit von den Nebennieren sezernierten Adrenalinmengen. Bei der Methode mittels des in die Cava vorgeschobenen Katheters, wie sie von Kahn, Cannon u. a. angewendet wurde, läßt sich aber diese Größe nicht bestimmen, da es dabei zur Stauung des Abflusses aus der Nebennierenvene kommt. Jede Veränderung der Zirkulationsgröße in der Nebenniere ist aber, wie sich zeigen läßt, von wesentlichem Einfluß auf die Adrenalinkonzentration ihres Blutes. Die Methode von Stewart und Rogoff besteht im wesentlichen in der Formung einer Cavatasche, in welche nur das Blut der Nebennierenvene einmündet und in welcher durch temporäre Abschaltung vom allgemeinen Kreislauf die in der Zeiteinheit durch die Nebennierenvene fließende Blutmenge gemessen werden kann, ohne daß es zu Stauungen kommt. Die Adrenalinkonzentration des gewonnenen Blutes wird am Darm und Uterussegment des Kaninchens durch Vergleich mit Adrenalinlösungen von genau bekanntem Gehalt ermittelt. Aus diesen beiden Größen läßt sich dann die in der Zeiteinheit von der Nebenniere sezernierte Adrenalinquantität berechnen. Stewart und Rogoff kommen mit dieser Versuchsanordnung zu dem Ergebnis, daß die früheren mit der Kathetermethode gewonnenen Befunde anderer Autoren fast durchwegs falsch sind; nach ihren eigenen Untersuchungen läßt sich überhaupt nur nach sehr wenigen Eingriffen eine deutliche Veränderung der Adrenalinsekretion nachweisen.

2. Zentral erregende Mittel: Strychnin, Koffein, Diuretin, β-Tetrahydronaphthylamin, hypertonische Salzlösungen.

Strychnin. Die Glykosurie nach Strychninvergiftung wurde schon von Langendorf (179) studiert. Daß sie mit Hyperglykämie einhergeht, wurde durch Reach (180), sowie durch Bang und Stenström festgestellt. Nach den letzteren soll sie mit den Konvulsionen in keinem direkten Zusammenhang stehen, ebensowenig mit der begleitenden Asphyxie. Nach Splanchnikusdurchschneidung bleibt die Glykosurie aus (Langendorf), der Glykogenschwund in der Leber kommt aber auch noch unter diesen Bedingungen zustande (Blum [181]). Wie sich der Blutzucker dabei verhält, ist noch nicht untersucht. Strychnin ist eines der wenigen Mittel, durch welches sich nach Stewart und Rogoff eine sichere Steigerung der Adrenalinsekretion erzielen läßt. Danach

muß also eine zentral ausgelöste Hyperadrenalinämie bei der Genese dieser Hyperglykämie mit im Spiele sein.

Koffein, Diuretin. Das Zustandekommen dieser Hyperglykämien ist an reichliche Füllung der Glykogendepots in der Leber gebunden. An der Nichtbeachtung dieses Umstandes, ferner vor allem an zu niedriger Dosierung dürfte es liegen, daß manche Autoren, z. B. Bang (137), mit diesen Giften unsichere Resultate erzielten. Bei genügend großen subkutanen Dosen (Pollak [171], Nishi [182], Jarisch [183]) oder bei intravenöser Applikation (E. Hirsch [184]) ist die Diuretinhyperglykämie ein konstanter Befund. Bang rechnet sie aus dem Grunde, daß die Kaninchen nach der subkutanen Injektion häufig schreien und in Erregung geraten, sowie wegen der angeblichen Unregelmäßigkeit ihres Auftretens zu den psychischen Hyperglykämien. Daß jedoch die Diuretinhyperglykämie mit dem Großhirn nichts zu tun hat, geht aus Untersuchungen von Morita (136) hervor; bei großhirnlosen Kaninchen läßt sie sich in unverminderter Stärke auslösen. Der zentrale Ursprung derselben wurde durch das Ausbleiben nach Splanchnikusdurchschneidung erwiesen (Pollak, Nishi, Fujii Ijuro [185]). Neuerdings hat Jarisch aber auch für diese Form wahrscheinlich gemacht, daß es sich um eine Kombination von zentraler und peripherer Erregung handelt; denn bei Tieren mit besonders starkem Glykogengehalt der Leber tritt sie auch noch nach Splanchnikotomie ein. Das Ausbleiben der Diuretinhyperglykämie nach Ergotoxin (Miculicich [186]) beweist nur, daß es sich um Reizung des sympathischen Nervensystems handelt, läßt aber natürlich zwischen zentraler und peripherer Erregung nicht differenzieren. Abnahme der Chromierbarkeit des Nebennierenmarkes nach Diuretin haben Jarisch und Fujii festgestellt.

β-Tetrahydronaphthylamin. Von diesem Gift, welches elektiv sowohl zentrale wie periphere sympathische Apparate reizt, sollte man eine besonders starke Beeinflussung des Blutzuckers erwarten. Das trifft aber nicht zu. Corral (187) fand nach größeren Gaben Hyperglykämie. Da es aber bei dieser Dosierung gleichzeitig zu Krämpfen, Erregung und Dyspnoe kommt, ist eine spezifische Wirkung der Substanz damit nicht erwiesen. Nach Ausschaltung der Erregung durch Urethan-Äthernarkose stieg der Blutzucker allerdings noch etwas an. Morita (188) fand nach subkutaner Injektion einer kleinen Dosis (0,015 g pro kg Tier) geringfügige Hyperglykämie, die anscheinend durch Ergotoxin gehemmt wurde. Ebenso stellte er an der isolierten Froschleber Zunahme der Zuckerabgabe fest, wenn er sie mit β-Tetra in der Konzentration von 1 : 200 000 durchströmte. Auch dieser Effekt läßt sich durch Ergotoxin aufheben. Reizung sympathischer Endapparate scheint also vorzuliegen, ob daneben auch zentrale Wirkung in Betracht kommt, muß offengelassen werden.

Salzglykosurie. Sie kann hier abgehandelt werden, da der Infusion hypertonischer Salzlösungen gleich den anderen Mitteln dieser Gruppe eine erregende Wirkung auf Hirnzentren zukommt. Ältere Literatur siehe in Bangs Buch. Die dort reproduzierten Angaben amerikanischer Autoren über Glykosurie ohne Hyperglykämie bei Verwendung verdünnterer Lösungen sowie über spezifische Wirkung einzelner Ionen bedürfen unbedingt der Nachprüfung durch Blutzuckerserien, wobei auch die gleichzeitige Verdünnung des Blutes mit in Rechnung zu stellen wäre. Hyperglykämie wird nur durch intravenöse Infusion

von Salzlösungen höherer Konzentration erzeugt. Konzentrationen unter 3% Kochsalz sind wirkungslos. Bei 3%iger Kochsalzlösung sah Koichi Naito (189) leichte Hyperglykämie. die sich aber verhüten ließ, wenn die Tiere gegen Temperaturabfall geschützt wurden. Nach 10%iger Kochsalzlösung tritt die Hyperglykämie regelmäßig ein (E. Hirsch [184]), ebenso nach 10%iger Lösung von Ammonchlorid (Naito). Sie ist nicht durch Asphyxie bedingt, denn gleichzeitige Sauerstoffzufuhr kann sie nicht verhindern; ebensowenig Schutz gegen den Abfall der Körpertemperatur. Die Salzglykosurie resp. -glykämie bleibt nach Splanchnikusdurchschneidung aus (Külz [190], Wilenko [191], Koichi Naito). Daß jedoch neben dem zentralen Angriffspunkt noch ein peripherer, in der Leberzelle selbst gelegener in Betracht kommt, geht aus neueren Versuchen von Lesser (192) hervor: Durchströmung der isolierten Froschleber mit hypertonischer Kochsalzlösung hat vermehrte Zuckerabgabe zur Folge. Über Beziehungen zu den Nebennieren fehlen noch beweiskräftige Befunde. Hierher gehörige Angaben von Mc Guigan (193) an nebennierenlosen Tieren sind kaum verwertbar, da sie in unmittelbarem Anschluß an die Nebennierenexstirpation erhoben wurden und der Blutzucker noch unter der Einwirkung der Narkose und des Operationsschocks stand. Stewart und Rogoff finden Zunahme der Adrenalinsekretion der Nebennieren nach Infusion konzentrierter Lösung von Natriumkarbonat, nicht jedoch nach 5%iger Lösung.

Da die Salzhyperglykämie nur bei Infusion von Lösungen höherer Konzentration eintritt, ist es wahrscheinlich, daß der auf das Zuckerzentrum ausgeübte Reiz nur der Hypertonie der Lösungen zur Last fällt und nicht einer spezifischen Ionenwirkung zuzuschreiben ist. Über eine spezifische Beeinflussung der Blutzuckerregulation durch bestimmte Kationen ist noch sehr wenig bekannt. Blutisotonische Lösungen von Kalziumsalzen sind wirkungslos (Underhill [194], Koichi Naito, E. Hirsch). Nur dem Magnesiumion kommt eine besondere Wirkung zu, die aber erst im folgenden Absatz besprochen wird. Auch für anorganische Anionen liegen keine beweiskräftigen Befunde vor, soweit nicht Änderungen der Blutalkalinität in Frage kommen. Nach neueren Untersuchungen von Elias (195) läßt das Phosphatanion zwar eine deutliche Wirkung auf den Blutzucker des Diabetikers erkennen, der Blutzucker des Gesunden wird aber durch dasselbe nicht geändert.

3. Gruppe der indifferenten Narkotika und des Morphiums.

Hyperglykämie ist nachgewiesen nach Anwendung von Äther, Chloroform, Chloralhydrat, Urethan, Paraldehyd, Veronal, Morphium resp. Opium. Auch die Azetonhyperglykämie darf höchstwahrscheinlich hierher gerechnet werden. Ohne Blutzuckersteigerung verläuft nach Versuchen von Oppermann (196) die Alkoholvergiftung; dies selbst dann, wenn die Tiere tief narkotisiert sind. Dagegen ist aus der menschlichen Pathologie alimentäre Glykosurie bei pathologischen Rauschzuständen bekannt. Die Annahme älterer Autoren, daß die narkotische Hyperglykämie im wesentlichen auf Asphyxie zurückzuführen sei oder letztere zumindesten in der Genese derselben eine hervorragende Rolle spielt, läßt sich heute nicht mehr aufrecht erhalten. Seelig (195) hat zwar angegeben, daß die Ätherglykosurie durch gleichzeitige intravenöse Sauerstoffzufuhr verhindert werden kann. Neuere Arbeiten, z. B. die von E. Hirsch (198), sowie

Roß und Hawk (199) lassen jedoch erkennen, daß auch bei ausreichender Sauerstoffzufuhr die Blutzuckersteigerung nach Narkotizis nicht ausbleibt. Auch spricht gegen eine wesentliche Mitwirkung von Asphyxie, daß einzelne Narkotika, wie z. B. Morphium Hyperglykämie schon in einer Dosierung hervorrufen, bei der die Tiere überhaupt noch keine Zeichen von Narkose aufweisen und von einer Atemstörung keine Rede sein kann (af Klercker [200]). Umgekehrt bewirkt, wie erwähnt, Alkohol keine Zunahme des Zuckers im Blut trotz ausgesprochener Schädigung der äußeren Atmung.

Für die Erforschung der Einrichtungen im Zentralnervensystem, welche für die Blutzuckerregulation in Betracht kommen, bietet die in Rede stehende Gruppe ein besonderes Interesse. Nach der Art der sonstigen Wirkungen dieser Stoffe kann man nämlich kaum annehmen, daß es sich bei ihnen geradeso wie bei den zuletzt besprochenen Mitteln um einfache Erregung von Zuckerzentren handelt. Zwar rufen manche Narkotika im Anfangsstadium ihrer Wirkung bekanntlich ein ausgesprochenes Erregungsstadium hervor, das sich auch auf vegetative Zentren, speziell solche in der Medulla oblongata erstreckt. Aber auch für dieses Stadium ist es noch keineswegs entschieden, ob es sich um primäre Erregung oder nicht vielmehr um Ausschaltung hemmender Einflüsse handelt. Beim Blutzucker kommt noch besonders in Betracht, daß die Hyperglykämie nicht etwa im wesentlichen an das Anfangsstadium der Narkose geknüpft ist, sondern bei tiefer Narkose an Stärke noch zunimmt, also zu einer Zeit, wo an Reizwirkung kaum mehr gedacht werden kann (Keeton und Roß [120]). Diese Erfahrung legt es nahe, das Wesentliche der Wirkung in einer Lähmung von Hemmungsmechanismen zu suchen. Mit einer solchen Auffassung ließe sich die gelegentlich gemachte Beobachtung, daß gewisse Narkotika, wie Paraldehyd (Pawel [202]) oder Urethan (Bang), in kleinen Dosen Hypoglykämie und erst in größeren Hyperglykämie machen, gut in Einklang bringen; denn die bekannte Erscheinung, daß kleine Mengen eines Giftes zentrale Apparate reizen, größere sie lähmen, läßt sich auch auf die supponierten Hemmungsapparate übertragen. Daß es sich bei der Narkosehyperglykämie nicht so sehr um Erregung von Zentren als um Ausschaltung von Hemmungsapparaten handeln könnte, wird gelegentlich schon von Bang ausgesprochen. Allerdings gründet er diese Annahme auf eine Versuchsanordnung, die keine glückliche genannt werden kann. Bang zieht hier die Erfahrungen heran, die über die Verhinderung der Piqûre und anderer zentraler Glykosurien (Diuretin, zentrale Vagusreizung usw.) durch Narkotika gemacht worden sind, teils von anderen Autoren vor ihm, (F. Eckhard [203], E. Neubauer [204], Starkenstein [169[), teils von ihm und seinen Schülern (Jacobsen [205]). Vergleicht man aber die Ergebnisse dieser Arbeiten untereinander, so trifft man vielfach auf Widersprüche. So kommt der eine Autor zu dem Schluß, daß oberflächliche Narkose die Ausbildung zentraler Hyperglykämien hemme, tiefe sie dagegen fördere, während andere das gerade Gegenteil behaupten. Der Grund für diese Divergenzen liegt offensichtlich darin, daß sich die durch die Narkose selbst erzeugte Hyperglykämie und die durch die Piqûre usw. entstandene überlagern, keine von beiden aber in Stärke und Verlaufsart so regelmäßig sind, daß die kombinierte Einwirkung beider Faktoren auf den Blutzucker ein klares Bild geben kann. In dieser Frage dürfte von Durchschneidungs- und Exstirpationsversuchen in verschiedener Höhe des Gehirns manche Aufklärung zu erwarten sein. Solche

liegen bisher nur in sehr spärlicher Zahl vor. Morita (136) fand, daß Äthernarkose beim Kaninchen nach Exstirpation beider Hemispären in gleicher Weise zu Hyperglykämie führt wie vor dem Eingriff. Die Annahme, daß die Narkosehyperglykämie durch Ausschaltung normaler, von der Hirnrinde ausgehender Hemmungen zustande komme, ist also zu verwerfen. Mellanby (148) sah andererseits langdauernde Hyperglykämie, wenn er Kortex und die kranialwärts gelegenen Teile des Hirnstamms mittels Langleys Methode der Dezerebration ausschaltete, und nimmt an, daß diese Hyperglykämie mit der Narkosehyperglykämie identisch sei. Letztere wäre also durch den Ausfall von hemmenden Einflüssen zu erklären, welche in der Norm von gewissen subkortikalen Apparaten auf weiter distal gelegene Zentren ausgeübt werden. Einen Beweis für die Identität der Blutzuckersteigerung nach Dezerebration und der nach Narkose erbringt er jedoch nicht. Weiter geht aus seinen Versuchen hervor, daß die Ätherhyperglykämie ausbleibt, wenn auch die Zentren in der Oblongata ausgeschaltet werden. Man kann also so viel sagen, daß irgendwo zwischen Kortex und Bulbus die Narkotika in den zerebralen Mechanismus der Blutzuckerregulation eingreifen müssen und daß eine gewisse Wahrscheinlichkeit dafür besteht, daß ihre Wirkung in einer Ausschaltung von Hemmungsmechanismen und nicht in einer primären Erregung von Zuckerzentren besteht.

Eine Übersicht über die Angaben, welche das Verhalten der Narkosehyperglykämie nach Splanchnikusdurchschneidung sowie deren Beziehungen zu Leber, Nebennieren und Pankreas betreffen, führt zu ganz analogen Ergebnissen wie bei der Piqûre und den anderen zentral ausgelösten Hyperglykämien. Bereits C. Eckhard (206) stellte das Ausbleiben der Morphiumglykosurie nach Splanchnikusdurchschneidung fest, und das gleiche fand Kaufmann (202) für die Chloroformglykosurie. Weniger einheitlich sind diesbezüglich schon die Befunde, die Battez (208) bei chloroformierten Hunden erhoben hat. Erfolgte die Narkose wenige Stunden nach der Splanchnikotomie, so kam es nicht zur Zuckerausscheidung, wurde aber zwischen Operation und Narkose ein längerer Zwischenraum von ca. zwei Wochen eingeschaltet, so zeigten von vier Hunden zwei noch deutliche Zuckerausscheidung. Allerdings hat Battez versäumt, seine Versuche durch autoptische Befunde zu ergänzen, so daß die Möglichkeit einer nachträglichen Verwachsung der durchtrennten Nerven nicht ausgeschlossen ist. Genauere Angaben über diesen Punkt, die insbesondere auch durch fortlaufende Blutzuckerbestimmungen gestützt sind, finden sich in einer neueren Arbeit von Keeton und Roß (201). Diese Autoren konnten nach der Splanchnikotomie zwar durch Äthernarkose noch Hyperglykämie hervorrufen; diese war jedoch nur geringfügig und in einer Viertelstunde wieder abgeklungen, während beim intakten Tier der Blutzucker viel stärker ansteigt und bei fortdauernder Ätherinsufflation auch nach drei Stunden noch erhöht bleibt. Es ist also auch hier eine periphere Komponente vorhanden, wiederum aber scheint der wesentliche Teil der Wirkung vom Zentrum auszugehen und auf der Bahn der Splanchnizi zum Erfolgsorgan geleitet zu werden. Daß der Vagus nicht als Leitungsbahn dient, wurde bereits früher durch Lambert und Garnier (210) sowie durch Battez (208) gezeigt. Als periphere Komponente bei der Ätherhyperglykämie kommt vielleicht eine direkte Einwirkung des Äthers auf die Leberzelle selbst in Betracht. Bang (209) sah Zunahme der Glykogenolyse im überlebenden Leberlappen von Fröschen, den

er in mit Äther versetzter Ringerlösung digerierte, gegenüber dem in reiner Ringerlösung gehaltenen Kontrollappen. Fröhlich und Pollak (211) beobachteten Zunahme der Zuckerabgabe seitens der überlebenden durchströmten Froschleber, wenn der Durchströmungsflüssigkeit Äther zugesetzt wurde, allerdings erst bei einer Konzentration des Äthers von 2‰. Eine solche Konzentration übertrifft die von Nicloux (212) beim tief narkotisierten Säugetier ermittelten Werte des Äthergehaltes im Blute um mehr als das Zehnfache. Es ist daher nicht ohne weiteres angängig, diese Befunde auf die Verhältnisse des narkotisierten Tieres zu übertragen.

Sehr auffällig und mit unseren sonstigen Kenntnissen nicht in Einklang sind die Angaben von Burn (213), über welche bisher nur eine vorläufige Mitteilung vorliegt. Danach soll die durch Anästhetika (welche?) hervorgerufene Hyperglykämie durch Ergotoxin nicht beeinflußbar sein. Sie würde sich in dieser Beziehung also von anderen sympathischen Glykosurien, wie der nach Diuretin oder nach Adrenalin unterscheiden. Vielleicht liegt der Grund für dieses auffällige Verhalten darin, daß es sich im Falle der Narkotika eben nicht um Fortleitung eines Reizes, sondern um den Ausfall von Hemmungen handelt. Pituitrin, welches nach Stenström (214) eine Reihe sympathischer Hyperglykämien, wie die nach Piqûre, Diuretin, die psychische usw. hemmt, verhindert nach Burn bei Kaninchen die narkotische Hyperglykämie, ist jedoch diesbezüglich bei Katzen unwirksam.

Die Nebennieren sind jedenfalls für das Zustandekommen der Narkotika-Hyperglykämien nicht unentbehrlich. Kaninchen, welche die beiderseitige Nebennierenexstirpation monatelang überleben, zeigen unter Äthernarkose deutlichen Blutzuckeranstieg (Stewart und Rogoff, Burn). Über Veränderungen im Gehalt der Nebennieren an chromaffiner Substanz resp. Adrenalin lauten die Angaben für die einzelnen Mittel verschieden. Schur und Wiesel (215) geben Verminderung durch Chloroformnarkose an, was Kahn (157) nicht bestätigt. Borberg (164) findet eine geringe Abnahme nur bei tiefer und länger dauernder Narkose. Positive Befunde verzeichnet Elliot (216). Abnahme des Adrenalingehaltes der Nebennieren durch Morphiumvergiftung stellen Stewart und Rogoff fest. Dieselben Autoren konnten mit ihrer bereits geschilderten Methode keine Zunahme des Adrenalingehaltes des Nebennierenvenenblutes durch Äthernarkose nachweisen. Das gleiche negative Resultat ergibt sich für die Urethannarkose aus Versuchen von Cannon (170). Daß die Nebennieren, wenigstens bei der Ätherglykämie keine wesentliche Rolle spielen können, lehren auch die Versuche von Keeton und Roß. Durchtrennung der im Leberstiel verlaufenden Nerven beeinflußt den Verlauf der Ätherhyperglykämie in gleicher Weise wie Durchschneidung des Splanchnikus, obwohl bei ersterer Anordnung nur die nervöse Versorgung der Leber in Wegfall kommt, bei der Splanchnikotomie auch Nebennieren und Pankreas enerviert werden.

Durch die letzterwähnten Versuche ist aber auch schon erwiesen, daß dem Pankreas gleichfalls keine überragende Bedeutung für die Genese der Narkosehyperglykämie zuzusprechen ist. Das gleiche zeigen die Experimente von Kaufmann (207) mit Chloroform, bei denen Blutzuckersteigerung noch eintrat, wenn die zum Pankreas führenden Nervenfasern durchtrennt waren und nur die zur Leber erhalten blieben. Schließlich kommt die narkotische Hyperglykämie auch bei pankreaslosen Tieren noch zustande. Allerdings folgern in

einer neueren Arbeit Roß und Davis (217) gerade aus Versuchen an pankreaslosen Hunden, daß die Ätherhyperglykämie auf einer Änderung der inneren Sekretion des Pankreas beruhen müsse, eigentlich also eine Pankreashyperglykämie sei. Sie finden bei pankreaslosen Tieren ungefähr gleichgroße Zunahme des Blutzuckers durch Äthernarkose wie bei normalen. Da aber gleichzeitig die Zuckerausscheidung durch den Harn während der Narkose (infolge Abnahme der Diurese) deutlich sinkt, beziehen sie die beobachtete Zunahme des Blutzuckers ausschließlich auf diese Verminderung der Ausscheidung. Roß und Davis nehmen daher an, daß der Äther beim pankreaslosen Tier nicht mehr auf die Zuckermobilisierung der Leber wirkt und folgern daraus, daß beim intakten Tier der Äther nur auf dem Wege über das Pankreas die Zuckerausschüttung der Leber beeinflußt. Eine solche Beweisführung ist jedoch keineswegs überzeugend. Daß der Blutzucker eines pankreaslosen Tieres zunimmt, wenn die Ausscheidung infolge Schädigung der Nierenfunktion sinkt, ist sicher (456). Um wie viel aber der Blutzucker ansteigen wird, läßt sich von vornherein nicht berechnen und daher auch kein Schluß auf das gleichzeitige Verhalten der Zuckermobilisierung in der Leber ziehen. — Eine toxisch bedingte Pankreasinsuffizienz nimmt Bang für die Urethanhyperglykämie an. Er stützt sich dabei auf die Beobachtung, daß diese Hyperglykämie ähnlich wie die nach Pankreasexstirpation erst nach einigen Stunden eintritt und eine relativ lange Dauer (bis zu 24 Stunden) aufweist. Ferner auf ihre scheinbare Unabhängigkeit vom Glykogenbestand der Leber; sie tritt nämlich besonders stark bei Kaninchen auf, die durch Hunger und andere Gifte stark heruntergekommen sind. Ob diese Gründe ausreichend sind, um eine Mitwirkung des Pankreas bei der Urethanhyperglykämie zu beweisen, bleibe dahingestellt. Eine gewisse Unabhängigkeit vom Glykogenbestand der Leber kommt übrigens der Urethanhyperglykämie nicht allein zu, zeigen vielmehr auch andere Hyperglykämien nach Narkotizis, wie z. B. nach Äther, womit sich dieselben in einen gewissen Gegensatz zu anderen zentralen Formen, wie z. B. der nach Piqûre oder nach Diuretin stellen.

Magnesium. Ob es richtig ist, die Wirkung des Magnesiums auf den Blutzucker bei den Narkotizis abzuhandeln, muß fraglich erscheinen. Wie mir gelegentlich eigene (nicht veröffentlichte) Untersuchungen zeigten, wirkt es bei Kaninchen schon in Mengen (0,2 g Magnesiumsulfat subkutan bei Tieren von 2500 g) blutzuckersteigernd, bei denen keine Spur von narkotischer Wirkung noch sonstige Giftwirkung zu erkennen ist. Auch E. Hirsch (218) findet nach intravenöser Injektion von nur 5 ccm 1⁰/₀iger Magnesiumsulfatlösung deutliche Zunahme der Blutzuckerkonzentration. Die Einwirkung des Magnesiums auf den Zuckerhaushalt wurde übrigens schon im Jahre 1905 von Melzer und Auer (219) festgestellt. Die Annahme von Underhill und Closson (220), daß es sich dabei um eine asphyktische Wirkung handle, wurde durch Kleiner und Melzer (221) widerlegt. Diese Autoren fanden nämlich starke Hyperglykämie bei Hunden nach intravenöser Zufuhr von m/4 Magnesiumsulfatlösung, und zwar auch dann, wenn sie durch intratracheale Sauerstoffinsufflation oder durch künstliche Atmung jede Möglichkeit einer Asphyxie ausschalteten. Daß es sich um eine spezifische Wirkung des Magnesiumions handelt, zeigt der negative Ausfall von Versuchen mit äquimolekularen Mengen von Natriumsulfat. Wenn die Magnesiumnarkose nach Melzer und Auer durch

Kalziumzufuhr aufgehoben wird, fällt auch der Blutzucker rasch wieder auf normale Werte ab.

C. Peripheres Nervensystem.

a) Sympathikus.

Die direkte mechanische oder elektrische Reizung peripherer sympathischer Apparate hat für das Studium der Blutzuckerregulation nur geringe Bedeutung, da die unphysiologische Versuchsanordnung und die mit derselben verbundenen operativen Eingriffe zu unübersichtliche Verhältnisse schaffen. Immerhin kann man dem vorliegenden Material die prinzipielle Möglichkeit entnehmen, durch Reizung des Plexus coeliacus oder des peripheren Splanchnikusstumpfes Hyperglykämie hervorzurufen. Wie auf anderen Gebieten erweist sich auch hier die Erregung durch Gifte als das zweckmäßigere Vorgehen. In erster Linie kommt Adrenalin in Betracht, dessen Wirkung bekanntlich fast durchwegs der Reizung sympathischer Nerven gleichkommt. Sein Einfluß auf den Blutzucker ist in den letzten Dezennien nach allen Richtungen hin untersucht worden. Aus der Fülle der hierbei gewonnenen Erkenntnisse kommen jedoch für unsere Darstellung nur jene in Betracht, die einen Einblick in den Mechanismus seiner Wirkung ermöglichen. Wie zu erwarten war, wird die Ausbildung der Adrenalinhyperglykämie durch Ergotoxin, das nach Dale alle fördernden sympathischen Reize in der Peripherie blockiert, aufgehoben oder zum mindesten gehemmt (Miculicich [186] am Kaninchen, Fröhlich und Pollak [211] an der isolierten Froschleber). Adrenalin wirkt also durch Reizung fördernder und nicht durch Ausschaltung hemmender sympathischer Nerven auf den Blutzucker. Daß dieser Reiz in der Peripherie stattfindet, ergibt sich weiter aus der Tatsache, daß Splanchnikusdurchschneidung die Adrenalinglykosurie resp. Hyperglykämie nicht beeinflußt (Pollak [171], Nishi [182]). Es ist dabei für unser Problem von untergeordneter Bedeutung, ob man den Angriffspunkt dieser Substanz in die peripheren Nervenendigungen, in eine hypothetische Zwischensubstanz oder, wie das neuerdings vielfach geschieht, in die Leberzelle selbst verlegt. Die Frage nach dem Erfolgsorgan läßt sich für das Adrenalin eindeutig beantworten. Der rasche Schwund des Leberglykogens nach toxischen Adrenalingaben beweist zwar noch nicht, daß der Angriffspunkt in der Leber gelegen sei, sondern nur, daß das Zuckerplus im Blute dem Leberglykogen entstammt. Das gleiche läßt sich von dem Ausbleiben der Adrenalinhyperglykämie nach Ausschaltung der Leber aus der Zirkulation (Falta und Priestley [122]) sagen. Pankreas und Nebennieren können als Angriffsorte des Adrenalins ausgeschlossen werden, da sowohl bei pankreaslosen Hunden (Eppinger, Falta und Rudinger [223]) als auch bei nebennierenlosen Tieren (Starkenstein, Stewart und Rogoff) die typische Blutzuckersteigerung nach Adrenalininjektion eintritt. Einen sicheren Beweis dafür, daß es sich um eine primäre Einwirkung auf die Leber handelt, erbrachten jedoch erst die Versuche am isolierten Organ. Masing (224), Pechstein (226), Dresel und Peiper (227) haben festgestellt, daß die Zuckerabgabe der überlebenden, künstlich durchbluteten Säugetierleber nach Zusatz von Adrenalin zur Durchströmungsflüssigkeit bedeutend zunimmt. Weiterhin beobachtete Bang (8), daß Leberlappen von Fröschen, die in verdünnter Adrenalin-Ringerlösung aufbewahrt wurden,

eine stärkere Glykogenolyse zeigen als der in reiner Ringerlösung digerierte Kontrollappen. Fröhlich und Pollak sowie Lesser (228) haben dann in Durchströmungsversuchen an der isolierten Kaltblüterleber die Wirkung des Adrenalins auf die Leberzelle unter günstigeren Bedingungen studiert, wobei sich ein tieferer Einblick in den Mechanismus derselben ergab.

Die Beeinflussung des Glykogenabbaus in der Leber durch Reizung sympathischer Nerven.

Bei den bisher besprochenen, durch Reizung zentraler sympathischer Apparate ausgelösten Hyperglykämien konnte es bereits als sehr wahrscheinlich hingestellt werden, daß die wesentliche Wirkung in einer direkten Übertragung des Reizes durch die Splanchnizi auf die Leber besteht. Daneben kam bei einzelnen von ihnen auch eine Kombination dieser direkten Wirkung mit einer zentral ausgelösten Hyperadrenalinämie in Betracht. Da aber, wie bereits erwähnt, viele Gründe dafür sprechen, die Adrenalinwirkung mit dem Reizeffekt sympathischer Nerven zu identifizieren und zumindest die Erfahrung zeigt, daß sie fast auf allen Gebieten zu demselben Resultat führt, so dürften auch in der Leber die durch zentralen Sympathikusreiz ausgelösten Vorgänge mit den durch Adrenalin hervorgerufenen identisch sein und können daher gemeinsam besprochen werden.

Die Deutung dieses Geschehens wird dadurch erschwert, daß beide Reize Veränderungen in der Leberzirkulation bedingen, die möglicherweise erst sekundär die beobachteten Erscheinungen im Glykogenabbau auslösen. Claude Bernard beschreibt bereits Blutanschoppung der Leber als Folge der Piqûre und zieht diesen Vorgang zur Erklärung der Glykosurie heran. Auch nach Adrenalin wurde Hyperämie der Leber von Falta und Priestley (229) beobachtet und das gleiche von Ishimori (167) und Miyauchi (230) für Piqûre und Adrenalin am mikroskopischen Leberpräparat festgestellt. E. Neubauer (204) hat dann systematisch die Veränderungen der Leberzirkulation bei einer Reihe zentraler und peripherer sympathischer Hyperglykämien mittels plethysmographischer Methoden studiert. Er konnte eine durch Hyperämie bedingte Leberschwellung für folgende Eingriffe konstatieren: Piqûre, Koffein und Diuretin, Asphyxie, faradische Reizung des zentralen Vagusstumpfes, Adrenalin, Pituitrin infundibulare. Er fand ferner, daß auch reine Kreislaufgifte wie Strophanthin oder Barium, deren Einwirkung auf den Blutzucker bisher nicht bekannt war, gleichzeitig mit Leberhyperämie eine Blutzuckerzunahme zur Folge haben. Es war daher naheliegend, die diesen sonst so heterogenen Eingriffen gemeinsame Leberstauung resp. die durch dieselbe bedingte mangelhafte Sauerstoffversorgung der Leberzellen als das integrierende Moment für die Wirkung auf den Blutzucker anzusehen. Tatsächlich konnte Masing an der isolierten Warmblüterleber zeigen, daß Sauerstoffmangel die Zuckerabgabe seitens derselben steigert; er erörtert bereits die Beziehung dieses Vorgangs zur Adrenalinwirkung. Ungenügende Sauerstoffversorgung führt bekanntlich zu Azidose, speziell durch Milchsäurebildung. Neubauer konnte denn auch im Harn und in der Leber von Piqûrekaninchen Milchsäure in vermehrter Menge nachweisen. Milchsäureausscheidung nach Adrenalininjektion beschreiben ferner Moraczewski und Lindner (231) beim Menschen. Neuerdings wiesen

Elias und Sammartino (232) nach subkutanen Adrenalininjektionen eine mächtige Azidose nach, ebenso Peters und Geyelin (233). Der Milchsäuregehalt der Kaninchenleber wird nach den erstgenannten Autoren hierbei im Mittel etwa auf das Dreifache gesteigert. Andererseits hat Elias (78) schon früher in mehreren Untersuchungsreihen gezeigt, daß Azidose an sich zur Hyperglykämie führt resp. eine Disposition zu einer solchen schafft. Der Angriffspunkt der Säurewirkung ist in der Leber selbst zu suchen, ihre Wirkungsweise besteht in vermehrter Glykogenolyse. Eine Zusammenfassung dieser Tatsachen ergibt daher die Möglichkeit, die Entstehungsweise aller sympathischen Hyperglykämien auf Reizung der Leberzelle durch Sauerstoffmangel resp. durch diesen bedingte abnorme Säurebildung zurückzuführen, zumal auch der zeitliche Ablauf der Azidose und Milchsäureproduktion nach Adrenalin mit der Blutzuckerwirkung annähernd parallel geht [1]).

Eine Entscheidung darüber, ob es sich bei der Adrenalinleberwirkung um einen spezifischen Reiz auf die Leberzellen handelt, oder ob der Effekt auf dem Umwege über die Kette Stauung — Anoxybiose — Säurebildung zustande kommt, wurde erst durch die Versuchsanordnung von Fröhlich und Pollak an der isolierten Kaltblüterleber ermöglicht. Die Portalgefäße der Froschleber werden nämlich durch Adrenalin nicht kontrahiert, so daß sich der Vorteil ergibt, nach Adrenalinzusatz mit der gleichen Geschwindigkeit durchströmen zu können wie vorher und auf diese Weise Sauerstoffmangel zu verhüten. Trotzdem bewirkt Adrenalin auch an diesem Objekt eine deutliche Steigerung der Zuckerabgabe, womit die in Erörterung stehende Frage zugunsten eines spezifischen Zellreizes entschieden ist. Damit ist aber keineswegs ausgeschlossen, daß Leberstauung resp. Azidose eine Komponente in der Wirkung der sympathischen Glykosurie darstellt oder zum mindesten deren Auftreten begünstigt. Um die quantitative Bedeutung dieses Faktors abzuschätzen, fehlen vorläufig noch die Unterlagen. Nach A. L. Tatum wirkt jedoch Adrenalin auch unter Bedingungen hyperglykämisch, bei denen es zu keiner Verschiebung der Blutreaktion kommt, ebenso dann, wenn Veränderungen der Leberzirkulation nicht beobachtet werden. An der isolierten Froschleber begünstigt Säurezusatz die Adrenalinwirkung, wogegen sie durch Alkali gehemmt wird (Fröhlich und Pollak, Elias und Sammartino). Diese Hemmung ist nicht durch Zerstörung des Adrenalins zu erklären.

Das Wesentliche und Primäre bei der spezifischen Wirkung, die das Adrenalin und andere sympathische Reize auf die Leberzelle ausüben, d. i. also bei der Zunahme der Zuckerabgabe an das Blut, wird gewöhnlich in einer Steigerung der Glykogenolyse gesehen. Wie das Zustandekommen derselben zu denken ist, wird in dem ausgezeichneten Referat von Lesser (236) erörtert. Es handelt sich dabei nicht um vermehrte Produktion von diastatischem Ferment, sondern wahrscheinlich um bessere Zugänglichkeit des Glykogens für die Diastase, indem der Mechanismus, welcher in der Norm Ferment und Substrat voneinander trennt, teilweise durchbrochen wird. Eine andere Anschauung vertritt

[1]) Umgekehrt soll jedoch nach Macleod und Fulk (234) intravenöse Dextroseinfusion gleichfalls eine Zunahme der H-Ionenkonzentration des Blutes zur Folge haben, was allerdings von A. L. Tatum (235) bestritten wird. Der Zusammenhang könnte also auch der sein, daß die Hyperglykämie das Primäre und die Azidose deren Folge ist.

E. Langfeldt (237): Adrenalin verschiebt das Reaktionsoptimum der Diastase nach der alkalischen Seite, also näher zur Gewebsreaktion.

Einiges ist noch über die Beziehungen des Glykogengehalts der Leber zu den sympathischen Glykämien zu sagen. Für viele derselben ist eine gute Füllung der Glykogendepots notwendige Vorbedingung; das gilt insbesondere für die Piqûre und die Diuretinhyperglykämie, weniger anscheinend für die nach Asphyxie und Narkose. Insbesondere das Urethan soll gerade bei Tieren, die stark heruntergekommen, also wahrscheinlich glykogenarm sind, besonders wirksam sein. Ein prinzipieller Unterschied scheint hier aber nicht zu bestehen, denn auch die Piqûre führt bei pankreaslosen, also sicher glykogenarmen Hunden noch zu einer Zunahme der Hyperglykämie. Vom Adrenalin wissen wir zwar, daß die Blutzuckerzunahme bei gut genährten glykogenreichen Tieren stärker ausfällt als bei hungernden, es ist aber gleichfalls noch bei pankreaslosen Tieren wirksam. Wie hoch der Glykogenbestand der Leber sein muß, um eine Adrenalinhyperglykämie gerade noch zu ermöglichen, läßt sich nicht entscheiden. Macht man Tiere durch Hunger und Strychnin völlig glykogenfrei, so wirkt einige Zeit danach Adrenalin doch noch glykosurieerzeugend. Da aber bei solchen Tieren die Leber trotz fortdauernden Hungers wieder Glykogen ansetzt, ja bei gleichzeitiger Adrenalinbehandlung dies sogar in besonders starkem Grade tut (Pollak [238]), läßt sich die Frage auf diese Weise nicht entscheiden. Ob es einen Zeitpunkt gibt, in welchem durch Strychnin völlig glykogenfrei gemachte Tiere auf Adrenalin nicht mehr reagieren, müßte erst durch besondere Untersuchungen mit Blutzuckerserien festgestellt werden.

Hemmung der Sympathikushyperglykämie.

Die durch Adrenalin oder andersartige Reizung des Sympathikus hervorgerufenen Hyperglykämien lassen sich durch bestimmte Agenzien aufheben oder vermindern. Obwohl uns der Mechanismus dieser Hemmungen nur zum Teil verständlich ist, sind derartige Beobachtungen doch lehrreich, insbesondere wenn man vergleichsweise die Wirkung derselben Substanzen auf den normalen Blutzuckergehalt, auf die alimentäre Hyperglykämie oder den Pankreasdiabetes in Betracht zieht. Die hieraus zu ziehenden Schlüsse sollen weiter unten besprochen werden.

Hemmungswirkung ist nachgewiesen für folgende Substanzen:

1. Ergotoxin. Die Erklärung wurde bereits gegeben.

2. Hirudin (Biedl und Offer [239], Miculicich [240]). Die Hemmung wurde merkwürdigerweise nur bei Adrenalin, nicht aber bei der sonst ganz analogen Diuretinhyperglykämie beobachtet. Die Hyperglykämie wird nicht unterdrückt, sondern lediglich vermindert. Da von Hirudin als Lymphagogum Änderungen der Blutkonzentration zu erwarten sind, ist nicht ausgeschlossen, daß es sich dabei nur um eine scheinbare, durch Blutverdünnung vorgetäuschte Hemmung handelt. Eine Erklärung wurde in gesteigertem Zufluß von innerem Pankreassekret durch den vermehrten Lymphzufluß gesucht.

3. Pituitrin (Stenström [214], Burn [213]). Die Wirkung ist schwach. Man braucht sehr große Pituitrindosen, um den Effekt eben wirksamer Adrenalingaben völlig zu neutralisieren. Obwohl es nach Pituitrin zu einer Blutverwässerung kommt, ist diese allein für die Erklärung der Wirkung nicht ausreichend,

so daß vorläufig ein echter Antagonismus anzunehmen ist (Partos und Katz-Klein [241]). Nach Stenström hemmt Pituitrin auch die Hyperglykämie nach Piqûre, psychischer Erregung, Koffein und Aderlaß, nicht jedoch die nach Urethan oder Pankreasexstirpation (zitiert nach Bang [242]). Eine Erklärung dieses Antagonismus ist vorläufig nicht möglich. Das Verständnis wird besonders dadurch erschwert, daß manche Hypophysenpräparate an sich Blutzuckersteigerung bewirken (vgl. hierüber Abschnitt über Hypophyse).

4. Spinatsekretin. Von Eweyk (243) gewinnt ein solches durch 15--20-stündiges Kochen von Spinat mit 5%iger Schwefelsäure. Subkutane Injektion desselben hat starke Steigerung der Sekretion von Magensaft und Pankreassaft zur Folge. Auch dieses Extrakt verhindert oder schwächt die Wirkung sehr kleiner Adrenalingaben auf den Blutzucker, während es den normalen Blutzucker nicht beeinflußt, wohl aber die Stärke der alimentären Hyperglykämie. Von Eweyk denkt an eine Zunahme der inneren Sekretion des Pankreas. Da dieses Sekretin ein Lymphagogum ist, dürfte seine Wirkungsweise der des Hirudins analog sein.

5. Alkali. Nach vorausgehenden Infusionen von Alkalikarbonat soll die Adrenalinhyperglykämie bei Kaninchen etwas schwächer ausfallen (Mac Danell und Underhill [244]). Der normale Blutzucker wird nicht beeinflußt. Macleod (234) findet auch Hemmung der durch Äther oder operativen Schock erzeugten Hyperglykämie durch Alkaliinfusionen. Der Antagonismus Alkali-Adrenalin an der isolierten Leber wurde bereits erwähnt.

6. Trinatriumphosphat soll nach Underhill (245) sowohl die Adrenalinhyperglykämie als auch den normalen Blutzucker herabsetzen. Wieweit die Wirkung der alkalischen Reaktion der Lösung, wieweit dem Phosphation als solchem zuzuschreiben ist, bleibt offen. Eine spezifische Wirkung des Phosphations auf die diabetische Hyperglykämie sowie auf die alimentäre Hyperglykämie des gesunden Menschen wurde neuerdings von Elias (195) beschrieben.

Von allen den genannten Antagonisten des Adrenalins hat also keiner einen Einfluß auf den normalen Blutzuckerspiegel, wenn man von der unsicheren Angabe Underhills über das Trinatriumphosphat absieht.

Substanzen mit adrenalinähnlicher (sympathikomimetischer) Wirkung.

Für die Aufdeckung solcher Wirkungen hat sich die Methode der isolierten Leberdurchströmung als besonders geeignet erwiesen, da aus ihr der unmittelbare Angriffspunkt der Substanz in der Leber selbst hervorgeht. Der Ergotoxinversuch gestattet dann die Unterscheidung, ob es sich um eine Wirkung auf die sympathischen Nervenendigungen oder auf die Zelle selbst handelt. Ähnlich wie Adrenalin wirken eine Reihe von Brenzkatechinderivaten, die in ihrer chemischen Struktur dem Adrenalin nahestehen (Morita [246]). Größeres physiologisches Interesse dürfte jedoch einer anderen Gruppe von Substanzen zukommen, nämlich den Ketonsäuren. An der isolierten Froschleber fanden Fröhlich und Pollak (211) Zuckermobilisierung für folgende Glieder dieser Gruppe: Azetessigsäure, Brenztraubensäure, Oxalessigsäure und Benzoylessigsäure. Ohne Wirkung war Glyoxylsäure. Am Beispiel der Brenztraubensäure ließ sich zeigen, daß auch die Wirkung dieser Substanzen auf sympathischer Reizung beruht, da die Steigerung der Zuckerabgabe durch Ergotoxin gehemmt

wird. Einige dieser Körper, wie Brenztraubensäure oder Azetessigsäure hatten sich schon früher in Tierversuchen als hyperglykämisch wirksam erwiesen oder zumindest als Förderer der Zuckerausscheidung beim Phlorhizintier (P. Mayer [247], Ringer [248], Dakin und Janney [249], Geelmuyden [250]). Mehrfach wurde daraus der direkte Übergang dieser Substanzen in Glukose erschlossen, was nunmehr nach Feststellung ihrer adrenalinähnlichen Reizwirkung wieder zweifelhaft erscheinen muß, worauf bereits von Fröhlich und Pollak hingewiesen wurde.

Aminosäuren haben sich in Versuchen an der Froschleber nicht als Zuckermobilisatoren erwiesen. Am intakten Tier jedoch konnte jüngst Pollak (251) zeigen, daß subkutane Injektion kleiner Mengen von Glykokoll, Alanin und asparaginsaurem Natrium einen deutlichen Anstieg des Blutdruckspiegels zur Folge hat. Unwirksam war bei dieser Versuchsanordnung Leuzin, während Fettsäuren mit einer ungeraden Anzahl von Kohlenstoffatomen, insbesondere Propionsäure, in gleicher Weise auf den Blutzucker wirkten. Auch diese Hyperglykämien ließen sich durch Ergotoxin hemmen, gehören also zu den durch Sympathikusreizung hervorgerufenen. Offen bleibt noch die Frage, ob der Angriffspunkt dieser Körper zentral oder peripher gelegen ist, da der hierfür entscheidende Versuch am splanchnikotomierten Tier bisher nicht ausgeführt werden konnte. Da wir aber aus den Untersuchungen O. Neubauers wissen, daß Aminosäuren und Fettsäuren im Organismus über Ketonsäuren abgebaut werden, ist es sehr wahrscheinlich, daß es sich auch bei diesen Substanzen um eine adrenalinartige Wirkung handelt. Diesen Befunden dürfte eine gewisse Bedeutung für die Erklärung der sogenannten Eiweißempfindlichkeit vieler Fälle von Diabetes zukommen, vielleicht steht auch die Hyperglykämie bei Infektionskrankheiten in Beziehung zu denselben.

b) Vagus und parasympathisches System.

Dem großen Tatsachenmaterial gegenüber, das über die Beziehungen des sympathischen Systems zur Blutzuckerregulation vorliegt, muten die über die Beeinflussung des Blutzuckers durch das parasympathische System vorliegenden Befunde außerordentlich dürftig an. Einige der hierhergehörigen Angaben stammen überdies aus der frühesten Epoche der Blutzuckerforschung und bedürfen der Nachprüfung. Zweige des Vagus versorgen bekanntlich auch die Leber; trotzdem bleibt Vagusdurchschneidung ohne Einfluß auf die Höhe des Blutzuckers. Auch für verschiedene Hyperglykämien, wie z. B. die nach Piqûre oder die nach Chloroformnarkose (Claude Bernard, Lambert und Garnier [210], Battez [208]), ebenso die nach Pankreasexstirpation (Kaufmann) ist die Vagusdurchschneidung gleichgültig. Über den Einfluß, den die Reizung des peripheren Vagusstumpfes auf den Blutzucker hat, liegen widersprechende Angaben vor. Claude Bernard und Eckhard fanden keinen Effekt, Butte (253) sah danach Zunahme des Zuckers in der Vena hepatica, auch Levene (254) berichtet über Hyperglykämie nach peripherer Vagusreizung. Zur Annahme einer direkt gegensätzlichen Wirkung der peripheren Vagusreizung führen jedoch Befunde, die in neuerer Zeit in Ashers Laboratorium erhoben wurden. Corral (255) durchschnitt bei Hunden die Vagi am Halse und reizte den peripheren Stumpf dicht oberhalb oder dicht unterhalb

des Zwerchfells. Die sympathische Innervation der Leber war durch vorhergehende Verschorfung des Leberstiels mit Karbolsäure ausgeschaltet worden. Das Resultat war eine Hypoglykämie mäßigen Grades. Die Verwertung dieses Experiments ist jedoch durch die (auf Narkose und andere Versuchsbedingungen zurückzuführende) Unregelmäßigkeit der Blutzuckerkurven einigermaßen erschwert. Im gleichen Sinne sprechen auch Versuche von Eiger (256) an der künstlich durchströmten Schildkrötenleber. Wenn der Vagusast eines Leberlappens während der Durchströmung mit 0,15%iger Glukoselösung elektrisch gereizt wurde, so enthielt dieser Lappen mehr Glykogen als der Kontrollappen. Vagusreizung hätte demnach Hemmung der Glykogenolyse und Förderung des entgegengesetzten Prozesses, des Glykogenaufbaues, zur Folge.

Recht ungleichmäßig und unübersichtlich sind auch die Angaben über die Wirkung jener Gifte, denen gewöhnlich eine elektive Wirkung auf das parasympathische System, speziell auf den Vagus, zugeschrieben wird. Das Lähmungsmittel dieser Gruppe, Atropin, soll in großen Dosen Glykosurie erzeugen (Rafael [257], Wertheimer und Battez [258]), was aber möglicherweise auf sekundäre Störungen (zerebrale Erregung) zu beziehen ist. Auch Mac Guigan (259) findet Zunahme des Blutzuckers nach großen Atropindosen; kleine Atropingaben verändern jedoch den Blutzuckerspiegel des normalen Tieres nicht (Roß [260], Bornstein und Vogel [261]). Zentrale Glykosurien, wie die nach Piqûre, Asphyxie oder Fesselung, werden durch Atropin nicht beeinflußt, ganz entsprechend der Unwirksamkeit der Vagusdurchschneidung. auf dieselben (Wertheimer und Battez [262]). Die Ätherhyperglykämie soll nach Roß (260) durch Atropin vermindert werden, dieser Effekt sich jedoch vornehmlich nur in der ersten Viertelstunde der Ätherisierung geltend machen. Hemmung der Adrenalinhyperglykämie durch Atropin beschrieben Hamman und Hirschmann (263). Mehrfach wurde über eine Besserung der Zuckertoleranz von Diabetikern durch Atropinbehandlung berichtet, so von Rudisch (264), Forscheimer (265) und in jüngster Zeit von Bornstein und Vogel (261 b) [1]).

Erregungsgifte des parasympathischen Systems.

Bornstein (261) hat kürzlich mit seinen Mitarbeitern Versuche veröffentlicht, aus denen eine wenn auch nicht starke, so doch anscheinend regelmäßige Zunahme des Blutzuckers durch die typischen vagalen Erregungsgifte Pilokarpin, Physostigmin, Cholin und Azetylcholin bei Hunden hervorgeht. Die Wirkung läßt sich durch Atropin verhindern oder abschwächen. Eine Vortäuschung durch Veränderungen der Blutkonzentration ließ sich ausschließen, ebenso eine asphyktische Komponente. Auch Schwund des Leberglykogens wurde beobachtet. Diese Erfahrungen lassen sich vorläufig mit den oben berichteten Versuchen der Asherschen Schule nicht in Einklang bringen. Jedenfalls scheint mir durch Bornsteins Versuche das Vorhandensein glykosekretorischer Vagusfasern für die Leber noch nicht bewiesen zu sein. Auch wenn die Wirkung der genannten Substanzen diesen selbst und nicht etwa sekundären, durch die Vergiftung ausgelösten Veränderungen zuzuschreiben

---

[1]) Neuerdings wieder zweifelhaft geworden, siehe Bornstein und Vogel (261c).

sein sollte, sind außer der Leber noch andere Organe, wie das Pankreas[1]), dessen Hauptsekretionsnerv ja der Vagus ist, und vielleicht auch die Nebennieren[2]) in Betracht zu ziehen. Über eine Beeinflussung der Adrenalinsekretion der letzteren durch autonome Gifte liegen in der Literatur einzelne (teils positive, teils negative) Angaben vor (Elliot [266], Tscheboksaroff [267], Dale und Laidlaw [268], Stewart und Rogoff [269]). Ganz kürzlich fanden Bornstein und Vogel (261 c), daß sich gleichzeitig injiziertes Adrenalin und Pilokarpin (resp. andere autonome Gifte) in ihrer Wirkung auf den Blutzucker nicht summieren, sondern gegenseitig hemmen. Dadurch wird das Verständnis noch mehr erschwert.

2. Leber.

Man sollte a priori erwarten, daß der Blutzuckerspiegel auf Funktionsstörungen keines Organes so empfindlich reagieren müßte wie auf die der Leber. Sie ist bekanntlich nicht nur das relativ größte Glykogendepot, sondern auch die Hauptstätte der endogenen Zuckerbildung aus anderen Substanzen und der wichtigsten Transformationsprozesse der Glukose, wie Aufbau zu Glykogen, Umbildung zu Fett usw. Vor allem ist sie aber höchtwahrscheinlich das einzige Organ, das für den Zuckernachschub ins Blut in Betracht kommt. Es ist daher eine sehr auffällige Tatsache, daß nur die allergröbsten Schädigungen der Leberfunktion Änderungen in der Normalhöhe des Blutzuckers mit sich bringen. Insbesondere gehen viele Erkrankungen und auch toxische Schädigungen dieses Organs mit normalem Blutzucker einher und lassen eine gewisse Insuffizienz der Regulation, manchmal (nicht immer), erst bei Belastungsproben erkennen. Das mag zum Teil daran liegen, daß der Kohlehydratstoffwechsel und ebenso die Blutzuckerregulation so sehr zu den lebensnotwendigen Einrichtungen des Organismus gehören, daß auch eine relativ geringe Menge erhalten gebliebener Leberzellen durch kompensatorische Mehrarbeit den Verlust zu decken vermag. Gerade bei Leberkrankheiten sehen wir ja selten das ganze Parenchym gleichmäßig befallen, häufig auch zugrunde gegangenes Gewebe durch regeneratorisch neugebildetes rasch ersetzt werden.

Das Erfahrungsmaterial, auf welchem unsere Kenntnisse über die Beziehungen der Leber zur Blutzuckerregulation basieren, läßt sich folgendermaßen gruppieren.

1. Ausschaltung der Leber durch Exstirpation oder totale Unterbrechung der Zirkulation.
2. Partielle Ausschaltung der Leber aus der Zirkulation durch die Ecksche Fistel.
3. Toxische Schädigungen der Leber.
4. Leberkrankheiten.
5. Das isolierte Leberpräparat.

---

[1]) Innere und äußere Pankreassekretion müßten sich dann bei toxischer Vagusreizung entgegengesetzt verhalten.

[2]) Nachtrag bei der Korrektur: Nach einer soeben erschienenen Mitteilung von A. Bornstein und K. Holm (225) ruft Pilokarpin auch bei epinephrektomierten Kaninchen und Hunden Hyperglykämie hervor.

Ad 1. Totale Ausschaltung der Leber schafft jedenfalls die übersichtlichsten Verhältnisse, hat aber den Nachteil, daß die Tiere diesen Eingriff nur wenige Stunden überleben (Vögel bis zu 20 Stunden) und die Befunde über den Blutzucker eigentlich schon an agonalen Tieren erhoben werden. Auch mehrzeitiges Vorgehen unter temporärer Anlegung einer Eckschen Fistel vermochte in neueren Versuchen von Mann und Mayath (270) die Lebensdauer der operierten Tiere nicht wesentlich zu verlängern. Die Folgen der Leberausschaltung für den Blutzucker sind die theoretisch zu erwartenden. Hypoglykämie, die bis zum Tode progredient zunimmt, ohne jedoch, soweit bisher beobachtet, den Nullpunkt zu erreichen. Das Resultat ist das gleiche, ob die Leber exstirpiert oder lediglich aus der Zirkulation durch Unterbindung sämtlicher Gefäße ausgeschaltet wird. Auch die Kombination von Eckscher Fistel mit Unterbindung der Arteria hepatica führt zu Hypoglykämie und Tod (Keeton und Roß [271], Guigan und Roß [272]). Daß nach Ausschaltung der wesentlichsten Zuckerbildungsstätte auch alle Arten von Hyperglykämie, wo immer ihr primärer Angriffspunkt liegen mag, nicht mehr ausgelöst werden können, ist leicht verständlich. Im einzelnen ist dies nachgewiesen für Piqûre (Claude Bernard), Kohlenoxyd (Thiele [273], Fr. Pick [274] [nach Leberverödung durch Säure]), Erstickung (Macleod [275]), Strychnin (Langendorf [179]), Adrenalin (Falta und Priestley [222]), Aderlaß (Schenck [276]), Pankreasexstirpation (Marcuse [277]). Auch die bereits bestehende Hyperglykämie eines pankreaslosen Tieres verschwindet bei nachfolgender Entleberung, wobei der Blutzucker ebenso rasch zu hypoglykämischen Werten absinkt wie bei normalen Tieren (Kaufmann [279], Kausch [280], Macleod und Pearce [281], Patterson und Starling [282], Mann und Mayath [270]). Nur für den Kurarediabetes der Frösche liegt eine alte Angabe von Langendorf (283) vor, der zufolge noch 1—2 Tage nach der Leberexstirpation eine Kurareglykosurie hervorgerufen werden kann. Der Befund bedarf der Nachprüfung um so mehr, als Thiel an Gänsen und Macleod (275) an Hunden zu entgegengesetzten Resultaten kam.

Von großem Interesse wäre es, genauere Daten über das Verhalten der Blutzuckerkurve nach Zuckerzufuhr bei entleberten Tieren zu besitzen, um die Abhängigkeit jenes Teils der Blutzuckerregulation, den wir eingangs als exogene von der endogenen Regulation abgetrennt haben, von der Leber kennen zu lernen. Diesbezüglich fehlen noch beweiskräftige Versuche. Einen gewissen Rückschluß gestattet jedoch die Angabe von Minkowski (278), daß die Assimilationsgrenze für Traubenzucker bei entleberten Gänsen herabgesetzt erscheint. Trotz von vornherein bestehender Hypoglykämie dürfte also die Entlastung des Blutes von alimentären Zuckerüberschüssen gegenüber der Norm verzögert ablaufen. Versuche von Sachs (284) über das Verhalten der Assimilationsgrenze für verschiedene Zuckerarten bei entleberten Fröschen sind wohl kaum verwertbar. Mann und Mayath konnten das Leben ihrer entleberten Hunde um 15—30 Stunden verlängern, wenn sie ihnen oral oder rektal Glukose zuführten. Der Blutzucker soll sich dabei von seinen hypoglykämischen Werten wieder auf normales Niveau erheben.

Ad 2. Die Ecksche Fistel ist bekanntlich einer kompletten Ausschaltung der Leber nicht gleichzusetzen (285). Daß sie aber für den Zuckerhaushalt nicht gleichgültig ist, geht schon aus den Befunden von Filippi (286) hervor, daß

die Leber trotz Kohlehydratmast nur sehr geringe Glykogenmengen enthält, was übrigens auch durch Burghold (287) bestätigt ist. Die Muskeln stapeln dabei reichlich Glykogen. Über das Verhalten des Blutzuckers bei Eck-Hunden ist folgendes bekannt: Unter 35 Fällen fand Erdelyi (288) nur 15mal normale Nüchternwerte des Blutzuckers (0,09—0.1%). Bei allen übrigen Hypoglykämie, meist 0,06—0,08%. Bei hungernden Eck-Tieren waren die Werte noch etwas niedriger, 0,05—0,06%. Dieses Verhalten nähert sich also schon dem der leberlosen Tiere und ist ein weiterer Beweis dafür, daß durch die Ecksche Fistel doch eine wesentliche Funktionsstörung der Leber gesetzt wird. Wurde bei diesen Tieren Hunger mit Phorizininjektion kombiniert, so sank der Blutzucker in kurzer Zeit auf tiefhypoglykämische Werte ab (0.03% und noch weniger), ja manchmal gelang es überhaupt nicht mehr, Zucker im Blute zu finden. Trotzdem kam es zu starker Zuckerausscheidung im Harn. Solche Tiere zeigen starke Vergiftungserscheinungen, die sich in klonisch-tonischen Krämpfen äußern und durch Glukoseinfusionen behoben werden können. Bei gemischter Kost sind Eck-Hunde niemals glykosurisch, wie aus den übereinstimmenden Angaben zahlreicher Untersucher hervorgeht (Literatur bei Fischler [285]). Nach Zufuhr von 100 g Dextrose oder Lävulose trat nur selten eine deutliche Zuckerausscheidung auf. Die Erhöhung des Blutzuckers war nur gering, wie unter anderem von Michaud (289) festgestellt wird. Allerdings fehlen hier Blutzuckerserien, die einen Vergleich mit der Blutzuckerkurve des normalen Tieres unter denselben Bedingungen gestatten würden, so daß wir vorläufig den normalen Ablauf der alimentären Hyperglykämie bei Eck-Hunden nur aus dem Ausbleiben der Glykosurie mit einiger Wahrscheinlichkeit erschließen können. Auch bei weiterer Schädigung der Leber durch Kombination der Eckschen Fistel mit Phosphorvergiftung sahen Fischler und Bardach (290) trotz kohlehydratreicher Ernährung keine Glykosurie. Es scheint also nach dem vorliegenden Material, daß der partielle Ausfall der Leberfunktion nach dieser Operation die Entlastung des Blutes von alimentären Zuckerüberschüssen nur unbedeutend verzögert. Nach Galaktosefütterung findet allerdings Draudt (291) ca. 79% des zugeführten Zuckers im Harn wieder gegenüber 4—10% bei Normaltieren. Der Blutzucker war dabei 2 bis 3 Stunden nach der Zufuhr deutlich erhöht, es fehlen hier aber gleichfalls Angaben über das entsprechende Verhalten bei normalen Tieren. Über die Möglichkeit, bei Eck-Tieren experimentelle Glykosurien zu erzeugen, ist nur so viel bekannt, daß Äther noch starke Hyperglykämie hervorruft (Keeton und Roß [271]) und daß nach Pankreasexstirpation die Tiere noch reichlich Zucker ausscheiden (Fischler [285]).

Ad 3. Toxische Schädigungen der Leber. Hier kommen in erster Linie Vergiftungen mit Hydrazin und Phosphor in Betracht. Bei ersterem scheint es sich nach den Untersuchungen von Underhill (292) und seinen Mitarbeitern tatsächlich um ein elektives Lebergift zu handeln. Wells (293) stellte fest, daß es unter dem Einfluß dieses Giftes zu einer fettigen Degeneration des Protoplasmas der Leberzellen kommt, wobei zum Unterschiede von der Phosphorvergiftung mehr die zentral gelegenen Teile der Azini geschädigt erscheinen. Die Kerne der Zellen werden nicht verändert, die Störung ist vollkommen reparationsfähig. Andere Organe zeigen keine anatomischen Läsionen; insbesondere hat Underhill auch konstatiert, daß der Adrenalingehalt der Nebennieren normal bleibt.

Bei Hunden erzeugt die subkutane Injektion von Hydrazinsulfat ausgesprochene Hypoglykämie, wirkt also geradeso wie Leberausschaltung. Beim Kaninchen scheint diese Wirkung nicht immer deutlich zu sein. Nach parenteraler Glukosezufuhr weicht der Verlauf der Blutzuckerkurve hydrazinvergifteter Kaninchen insofern von der Norm ab, als der Gipfel der Kurve trotz der vorausgehenden Hypoglykämie höher liegt und die Rückkehr zum Ausgangsniveau verzögert erfolgt. Die exogene Regulation ist also geschädigt, und zwar anscheinend wieder ähnlich wie bei der kompletten Leberausschaltung. Bei pankreaslosen Hunden macht Hydrazin Abfall des hyperglykämischen Blutzuckerniveaus bis zu subnormalen Werten.

Die Deutung der Befunde nach Phosphorvergiftung ist dadurch wesentlich erschwert, daß dieses Gift außer der Leber sicher auch andere Organe schädigt; insbesondere kommen hier Veränderungen der Nebennieren in Betracht. Neubauer und Porges (294) fanden Schwund der chromaffinen Substanz bei Phosphorvergiftung und sehen daher in der in den späteren Stadien eintretenden Hypoglykämie den Ausdruck der Nebenniereninsuffizienz, speziell des Adrenalinmangels. In dieser Form läßt sich diese Auffassung heute nicht mehr aufrecht erhalten, da auch die Hypoglykämie nach Nebennierenexstirpation nicht dem Adrenalinmangel, sondern der Ausschaltung der Funktion des ganzen Organs zugeschrieben werden muß, wie in dem betreffenden Kapitel ausgeführt wird. Es ist noch unbekannt, wie sich die Nebennierenrinde bei Phosphorvergiftung verhält und daher vorläufig nicht zu entscheiden, ob das abnorme Verhalten des Blutzuckers bei derselben ausschließlich oder auch nur vorwiegend auf die Nebennierenschädigung zu beziehen ist. Die schwere Leberverfettung dürfte in dieser Beziehung kaum ohne Bedeutung sein. Im ersten Stadium der Phosphorvergiftung schwindet das Glykogen rasch aus der Leber. Der Blutzucker bleibt dabei normal, jedenfalls wurde niemals Hyperglykämie beobachtet (E. Neubauer [295], Frank und Isaac [296]). Das Glykogen wird also offenbar im Eigenstoffwechsel der Leberzelle rasch verbraucht, worauf auch die Milchsäureanhäufung hinweist. In einem späteren Stadium der Vergiftung kommt es dann bei hungernden Hunden und Kaninchen zu deutlicher Hypoglykämie. In diesem Stadium soll Adrenalin nach Frank und Isaac keinen Anstieg des Blutzuckers mehr bewirken, was allerdings von Neubauer und Porges bestritten wird. Auch die Hyperglykämie pankreasloser Hunde nimmt unter dem Einfluß der Phosphorvergiftung ab (Frank und Isaac). Genaue Blutzuckerkurven nach Glukosezufuhr liegen noch nicht vor. Beim Menschen fand Walko (297) in älteren Untersuchungen unter 141 Fällen 61 mal alimentäre Dextrosurie. Hohlweg (298) findet im Tierversuch Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Lävulose, Roubitschek (299) für Galaktose. Die Fähigkeit der Leber, Glykogen zu bilden, ist selbst bei hochgradiger Verfettung nicht geschwunden, denn auch in späteren Stadien der Vergiftung läßt sich durch reichliche Kohlehydratfütterung noch Glykogenansatz erzielen (E. Neubauer, Rettig [300]).

Ad 4. Die Beurteilung des Blutzuckerverhaltens bei verschiedenen Leberkrankheiten wird dadurch kompliziert, daß neben der eigentlichen Schädigung der Leber häufig Funktionsstörungen anderer Organe mit in Betracht gezogen werden müssen. In erster Linie gilt das vom Pankreas, dessen Mitaffektion

bei schwereren Lebererkrankungen, wie Zirrhose, Lues, wahrscheinlich ist und auch beim Icterus catarrhalis zumindest nicht ausgeschlossen werden kann. Weiterhin ist noch Rücksicht darauf zu nehmen, daß die Schädigung der Leberfunktion sekundäre Störungen wie Azidose oder pathologischen Eiweißzerfall mit sich bringen kann, die ihrerseits für den Blutzucker nicht gleichgültig sind. Die Nüchternwerte des Blutzuckers liegen in den meisten Fällen von Leberkrankheiten in normaler Höhe, merkwürdigerweise selbst dort, wo es sich um schwerste Parenchymschädigungen handelt wie bei der akuten gelben Leberatrophie. Gelegentlich wird schwache Hyperglykämie beobachtet, niemals jedoch Hypoglykämie. Deutlichere Veränderungen deckt erst das Studium der exogenen Regulation auf. Bei der Toleranzprüfung mit Dextrose darf man sich auf die Untersuchung des Harns nicht beschränken, denn gerade bei Leberkrankheiten scheint trotz abnormer Höhe der alimentären Hyperglykämie die Glykosurie häufig auszubleiben. Blutzuckerkurven nach stomachaler oder intravenöser Zufuhr von Dextrose bei Leberkranken sind in den letzten Jahren bereits mehrfach angelegt worden (Tachau [301], Gilbert und Baudouin [302], Tannhauser und Pfister [303] u. a.). Bei schwereren Schädigungen des Organs (Zirrhose, Lues, Icterus catarrhalis) ergab sich meistens ein abnormer Verlauf, und zwar höher gelegener Gipfel und verlängerte Dauer der Reaktion. Ebenso erheben sich bei den genannten Leberkrankheiten nach Zufuhr von Lävulose oder Galaktose die Werte für den Gesamtblutzucker zu größerer Höhe als bei Gesunden und fallen langsamer zur Norm ab. Für Lävulose liegen diesbezügliche Angaben von Isaac (304), Traugott (305), Gottschalk (306), Spence und Brett (307) vor, für Galaktose von Kahler und Machold (308). Wie weit an dieser Erhöhung des Gesamtblutzuckers die beiden Komponenten desselben — Lävulose resp. Galaktose und Dextrose — beteiligt sind, lehren wieder die Versuche von Isaac, in welchen Trauben- und Fruchtzucker getrennt bestimmt wurden. Dabei ergaben sich folgende Abweichungen von der Norm. Der Gesamtblutzucker (Dextrose + Lävulose) steigt stärker an wie beim Gesunden. Die Differenzierung der Zucker ergibt, daß dieses Verhalten zum Teil darauf beruht, daß die Lävulose weniger rasch das Blut verläßt wie in der Norm, was übrigens schon aus der Tatsache der alimentären Lävulosurie bei Leberkranken zu erschließen war. Größerenteils ist jedoch der höhere Anstieg des Gesamtblutzuckers dadurch bedingt, daß das Absinken der Dextrose unter den normalen Spiegel, welches beim Gesunden so auffällig ist, hier nicht stattfindet, vielmehr die Menge der Dextrose nach Lävulosezufuhr noch beträchtlich zunimmt. Ganz ähnlich dürften sich auch die Dinge nach Galaktosezufuhr abspielen, jedenfalls kann man mit Sicherheit annehmen, daß die Partialkonzentration der Galaktose im Blute gegenüber der Norm erhöht ist, weil sonst die Galaktosurie, die für schwerere Leberaffektionen pathognomonisch ist (R. Bauer [309]), nicht zu erklären wäre. Daß nämlich der im Harn ausgeschiedene Zucker Galaktose und nicht Dextrose ist, hat Bauer durch Überführung in Schleimsäure bewiesen. Ob es Störungen der Leberfunktion gibt, bei denen spezifisch nur die Regulation für Lävulose oder Galaktose geschädigt ist, dagegen die für Dextrose intakt bleibt, steht noch nicht fest. Isaac und seine Mitarbeiter vertreten eine solche Ansicht für Lävulose, da sie Fälle fanden, in denen sich die Blutzuckerkurve nach Dextrose noch normal verhielt, während die nach Lävulose bereits Störungen erkennen ließ. Kahler und Machold

finden dagegen in allen Fällen, wo die Kurve des Gesamtzuckers nach Galaktose pathologisch verlief, auch die nach Dextrose gestört.

Ad 5. Substanzen, welche die Zuckerabgabe der isolierten, überlebenden Leber zu ändern vermögen, müssen entweder an den sympathischen Nervenendigungen angreifen, wie z. B. Adrenalin oder an der Leberzelle selbst. Nur die letzteren kommen hier in Betracht. Sie sind von den ersteren dadurch zu unterscheiden, daß ihre Wirksamkeit auch bei gleichzeitiger Anwesenheit von Ergotoxin in der Durchströmungsflüssigkeit noch erhalten bleibt. Ein solcher Nachweis wurde bisher nur für höhere Ätherkonzentrationen durch Fröhlich und Pollak erbracht. Auf eine direkte Leberwirkung ist aber mit großer Wahrscheinlichkeit die von Elias und Mitarbeitern studierte Steigerung der Zuckermobilisierung durch Säure zurückzuführen. Höhere Säurekonzentrationen der Durchströmungsflüssigkeit führen nach Elias zur Ausschwemmung von Glykogen als solchem, schwächere nach Fröhlich und Pollak zu vermehrter Zuckerabgabe. Vermutlich beruht auch die im Tierversuch festgestellte Säurehyperglykämie ausschließlich oder zum größten Teil auf dieser Leberwirkung. Sie ist vom Glykogengehalt der Leber abhängig, kommt auch nach Splanchnikusdurchschneidung zustande, ebenso nach Ausschaltung der Nebennieren. Nach Elias ist Azidose auch der wesentliche Faktor bei der Entstehung des sogenannten Hungerdiabetes von Hofmeister.

Ob die seit Claude Bernard bekannte Aderlaßhyperglykämie gleichfalls einer primären Leberwirkung zugeschrieben werden darf, ist ungewiß. Auch sie kommt noch nach Splanchnikusdurchschneidung, sowie nach Nebennierenexstirpation zur Beobachtung. Sicher liegt ihr Angriffspunkt also nicht im Nervensystem, noch spielt Adrenalin eine Rolle bei ihrem Zustandekommen. Es steht aber noch die Entscheidung aus, ob der Blutverlust resp. die mit ihm verbundenen Salz- und Wasserverschiebungen im Organismus (Lesser [310]) die glykosekretorische Funktion der Leber direkt steigern oder ob dies auf dem Umwege über gewisse Blutdrüsen, etwa das Pankreas geschieht. In diesem Zusammenhang ist jedenfalls der Befund von J. Löwy (311) sehr bemerkenswert, daß die Aderlaßhyperglykämie bei Pankreasaffektionen (mit und ohne Diabetes) ausbleibt. Über ihr Verhalten bei pankreaslosen Hunden habe ich keine Angaben finden können. — Nach A. L. Tatum (312) beruht die Aderlaßhyperglykämie auf Asphyxie der Leber resp. auf Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte in derselben infolge Erstickung. Es ließ sich Abnahme des Reservealkalis im Blute als Folge des Aderlasses nachweisen. Bei gleichzeitiger Alkalizufuhr stieg der Blutzucker weniger stark an.

3. Blutdrüsenapparat.

Die Blutzuckeranomalien, welche Funktionsänderungen des innersekretorischen Apparates ihren Ursprung verdanken, sollen hier nur ganz kursorisch abgehandelt werden, da das diesbezügliche Material wiederholt in zusammenfassenden Werken, insbesondere in dem soeben in neuer Auflage erscheinenden Buche von Biedl (313) zusammengestellt wurde. Es werden daher hier nur jene Tatsachen besprochen, die den Ausführungen der folgenden Kapitel über den Mechanismus der normalen Blutzuckerregulation und ihrer Störungen als

Grundlage dienen sollen. Eine gesonderte Wiedergabe der neueren reichhaltigen Literatur über den Pankreasdiabetes erübrigt sich an dieser Stelle, da gerade die hierhergehörigen Arbeiten, soweit sich aus ihnen Schlüsse für den vorliegenden Zweck ziehen lassen, im IV. Kapitel ausführlich erörtert werden.

A. Thyreoidea.

1. Unterfunktion.

a) Experimenteller Athyreoidismus durch Exstirpation. — Verwertbar sind hier nur jene Versuche, bei welchen die Beischilddrüsen geschont wurden, zumindesten zwei derselben im Körper belassen worden sind. Nach Eppinger, Falta und Rudinger (223) ist nämlich der Einfluß der letzteren auf den Blutzucker nicht der gleiche wie der der Schilddrüse, in mancher Hinsicht sogar gerade entgegengesetzt. Nach reiner Schilddrüsenexstirpation findet Böe (314) bei Kaninchen auch während wochenlanger Beobachtung den Blutzucker unverändert, allerdings wiesen seine Tiere auch sonst keine Zeichen von Schilddrüsenausfall auf. Bei Hunden hat nach Janney und Isaacson (315) die Exstirpation der Schilddrüse Hypoglykämie zur Folge. Doch zeigen die Analysen ihrer Arbeit nur eine sehr geringfügige Herabsetzung des Blutzuckers. Underhill und Blatherwick (316) fanden beim gleichen Tier keine Veränderung des Blutzuckerspiegels, wenn lediglich die Thyreoidea entfernt und die Epithelkörperchen geschont wurden. Über das Verhalten der exogenen Regulation nach Schilddrüsenexstirpation lauten die Angaben der einzelnen Autoren verschieden. Eppinger, Falta und Rudinger stellten beim Hunde, Hunter (317) beim Schafe Erhöhung der Assimilationsgrenze fest. Diese Untersuchungen berücksichtigen jedoch nur die Zuckerausscheidung im Harn. Underhill fand keine Störung der exogenen Regulation nach reiner Thyreoidektomie. Die glykämische Reaktion nach Zuckerzufuhr wurde von Janney und Isaacson bei schilddrüsenlosen Hunden studiert. Die Kurve war verlängert. Der Gipfel lag nicht besonders hoch, da auch die Ausgangswerte relativ niedrig waren. Daß diese Verlängerung der Reaktion nicht durch verzögerte Resorption des Zuckers aus dem Darmkanal bedingt ist, konnte dadurch bewiesen werden, daß die Stickstoffausfuhr nach Stickstoffbelastung wie in der Norm verlief. Danach besteht also eigentlich keine Erhöhung, sondern eine Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Zucker nach Schilddrüsenausfall. Mehrfach wurde der Verlauf der Adrenalinglykosurie bei schilddrüsenlosen Tieren untersucht. Auch hier sind die Angaben nicht einheitlich. Nach Eppinger, Falta und Rudinger bleibt diese Glykosurie bei thyreoidektomierten Hunden aus, was Underhill (318) bestreitet. Pick und Pineles (319) bestätigen den Ausfall bei schilddrüsenlosen Ziegen, finden jedoch Adrenalinglykosurie bei schilddrüsenlosen Kaninchen. Die Glykosurie des pankreaslosen Hundes wird durch Schilddrüsenexstirpation deutlich vermindert, ebenso der pathologisch gesteigerte Eiweißzerfall dieser Tiere.

b) Klinische Fälle von Athyreoidismus resp. Hypothyreoidismus. Untersucht wurden teils Myxödem, teils Fälle von sogenannter thyreogener Fettsucht. Das Material ist noch sehr gering. Meistens wurde der Blutzucker normal oder an der unteren Grenze der Norm gefunden (Ritter und Weiland

[320], Janney und Isaacson, Geyelin [321], Denis, Aub und Minot [322]). Ein Fall von mongoloidem Myxödem bei Forschbach und Severin (323) zeigt den deutlich hypoglykämischen Wert von 0,052. In drei Fällen von thyreogener Fettsucht bei Kindern lag nach v. Noorden (53) der Blutzuckerspiegel an der unteren Grenze der Norm, dagegen in vier Fällen bei Erwachsenen an der oberen Grenze. Ob es sich hier um reinen Schilddrüsenausfall gehandelt hat, ist ungewiß. Auch die exogene Regulation scheint nur wenig gestört zu sein. Ältere Untersuchungen, die sich nur auf die Zuckerausscheidung beziehen, berichten über eine Erhöhung der Zuckertoleranz beim Myxödem (Hirschl [324], Knöpfelmacher [325] u. a.). Die Blutzuckerkurve läßt aber in den meisten Fällen eher das Gegenteil annehmen. Nach Janney und Isaacson ist sie beim Hypothyreoidismus verlängert. In einer späteren Arbeit finden jedoch Janney und Henderson (326) bald normale, bald abnorm hohe, bald abnorm flache Kurven. Flesch (327) verzeichnet alimentäre Hyperglykämie, Ritter und Weiland registrieren einen gestreckteren Verlauf der Kurve nach peroraler Zufuhr, dagegen einen normalen Ablauf nach intravenöser Zuckerinfusion. Die Adrenalinglykosurie blieb in einem Fall von erworbenem Myxödem, den A. Herz (328) beschreibt, auch dann aus, wenn gleichzeitig Zucker zugeführt wurde.

2. Hyperfunktion.

a) Experimenteller Hyperthyreoidismus durch Schilddrüsenfütterung. — Bei manchen Menschen tritt bekanntlich nach Zufuhr von Schilddrüsensubstanz Glykosurie auf. v. Noorden glaubt, daß es sich in solchen Fällen um eine diabetische Anlage handelt. Im Tierversuch haben Fütterungsversuche keinen Einfluß auf den Blutzucker. Dies wurde von Boe bei Kaninchen, von Kuriyama (329) bei Ratten und Kaninchen festgestellt. Dagegen wird nach der übereinstimmenden Angabe von Cramer und Krause (330), Parhon (331), Kuriyama (329), Abelin (332) das Leberglykogen durch Schilddrüsenzufuhr rasch zum Schwinden gebracht. Auch die Fähigkeit, aus parenteral einverleibter Glukose Glykogen zu bilden, wird durch gleichzeitige Schilddrüsenfütterung beeinträchtigt (Kuriyama). Die Assimilationsgrenze für Glukose wird durch Zufuhr von Thyreoideapräparaten nach Kuriyama nicht verändert, nach Cramer und Krause etwas erniedrigt. Die Adrenalinhyperglykämie bleibt unbeeinflußt (Boe, Kuriyama).

b) Hyperthyreoidismus der menschlichen Pathologie, insbesondere Morbus Basedowi. — Der Nüchternwert des Blutzuckers wird von einigen Autoren in normaler Höhe gefunden (Flesch, Klose [333], Port [334], Bing und Jakobson [335], Kahler [336], Janney und Isaacson), andere finden ihn gelegentlich oder auch häufig etwas erhöht (Rolly und Oppermann [337], Forschbach und Severin, Geyelin, Kilian [338] u. a.). Auf Störungen der exogenen Regulation ist schon aus der gelegentlich beim Basedowiker zu beobachtenden alimentären Glykosurie zu schließen, über deren Häufigkeit die Ansichten allerdings stark divergieren. Die Registrierung der Blutzuckerkurve zeigt denn auch in den meisten Fällen, daß die glykämische Reaktion pathologisch verläuft, insbesondere verlängert ist (Ritter und Weiland, Forschbach und Severin, Janney und Isaacson, Geyelin, Kilian, Cummings und Pineß [339], Hahn und Offenbacher [340], Rosenberg [341]). Ritter und Weiland

finden auch nach intravenöser Zuckerinfusion höheren Anstieg und Verlängerung der Kurve. Kahler bezieht den abnormen Verlauf der glykämischen Reaktion im Sinne Chvosteks auf die hypoplastische Konstitution der Basedowiker. Beim klinischen Hyperthyreoidismus ist also die endogene Regulation entweder normal oder im Sinne einer leichten Hyperglykämie gestört, die exogene dagegen anscheinend regelmäßig etwas pathologisch. Ob dieses Verhalten so zu deuten ist, daß die glykosekretorische Funktion der Leber unmittelbar durch die Hyper- oder Dysfunktion der Schilddrüse pathologisch verändert wird, oder ob dies auf dem Umwege über die zum Basedow gehörige Erregbarkeitssteigerung des sympathischen Nervensystems geschieht. läßt sich noch nicht entscheiden.

B. Glandulae parathyreoideae.

Exstirpation der Beischilddrüsen. — Nur in einem Teil der Versuche wurden die Epithelkörperchen isoliert exstirpiert und die Schilddrüse ganz oder teilweise geschont; vielfach wurde die komplette Thyreoparathyreoidektomie ausgeführt. Biedl steht auf dem Standpunkt, daß die Totalektomie der Exstirpation der Beischilddrüsen gleichzusetzen sei, weil sich der Ausfall der letzteren sehr rasch, der der Schilddrüse aber erst allmählich geltend macht. Underhill (316) und Mitarbeiter finden sowohl dann, wenn sie die Schilddrüse total mitentfernen, als wenn sie einen Teil derselben stehen lassen, bei Hunden Hypoglykämie. Dieser Angabe wurde von Hastings und Murray (342) widersprochen. In einer neueren Arbeit bestätigen jedoch Underhill und Nellans (343) mit verbesserter chemischer Methodik ihre früheren Befunde. Allerdings sind in ihrer neueren Arbeit die gefundenen Blutzuckerwerte lange nicht so tief wie in der ersten. meistens kommt die Hypoglykämie erst bei Ausbruch der Tetanie kurz vor dem Tode der Tiere zum Vorschein. Bei tetaniekranken Menschen liegen, soweit Befunde vorhanden sind, die Nüchternwerte des Blutzuckers in normaler Höhe. Die experimentell durch Injektion von Guanidin-Chlorhydrat hervorgerufene Tetanie soll nach Watanabe (344) gleichfalls zu einer Senkung des Blutzuckers geringen Grades führen. Diese Hypoglykämie soll durch Kalziuminjektionen wieder beseitigt werden.

Was die exogene Regulation betrifft, so haben fast alle Untersucher eine Verminderung der Assimilationsgrenze für Zucker feststellen können. Diesbezügliche Angaben bei Eppinger, Falta und Rudinger, R. Hirsch (345), Edmunds (346), Underhill und Saiki (347). Nur Stoland (348), der seinen Tieren intravenös Zucker infundierte, findet keine Abweichung gegen die Norm.

Überblickt man das vorgebrachte Versuchsmaterial, so kommt man zu dem Schluß, daß der scharfe Antagonismus, den v. Noorden und seine Schüler zwischen der Wirkung von Schilddrüsen und Beischilddrüsen auf den Zuckerhaushalt aufstellen, nicht völlig gerechtfertigt ist. Die endogene Regulation wird durch Entfernung der Schilddrüsen, wenn überhaupt, so nur in geringem Grade beeinflußt, und zwar im Sinne einer Tendenz zu subnormalen Blutzuckerwerten. Ganz Ähnliches gilt aber auch für die Exstirpation der Epithelkörperchen. Regelmäßiger scheint die exogene Regulation gestört zu sein, wieder aber nach Exstirpation beider Organe in gleichem Sinne. Wir begegnen hier der bemerkenswerten Tatsache, daß trotz Neigung zu Hypoglykämie im Nüchtern-

zustand der Blutzucker nach Zuckerzufuhr längere Zeit braucht, um sein Ausgangsniveau wieder zu erreichen, eventuell auch zu höheren Werten als in der Norm ansteigt. Die exogene Regulation verhält sich also geradeso, wie das für gewöhnlich bei Hyperglykämien festgestellt werden kann.

C. Hypophyse.

Bei experimentellen oder krankhaften Läsionen der Hypophysenregion ist es schwierig zu entscheiden, ob die beobachteten Blutzuckeranomalien durch Schädigung des Zwischenhirns oder der Hypophyse selbst bedingt sind. Ganz ähnlich liegen übrigens auch die Verhältnisse bezüglich des Diabetes insipidus. Daß der sogenannte Hypothalamus-Zuckerstich nichts mit dem Hirnanhang selbst zu tun hat, wurde durch Aschner (349) bewiesen. Gewisse Beziehungen der Hypophyse zum Zuckerhaushalt lassen sich aber anderen Beobachtungen entnehmen. Die totale Exstirpation der Hypophyse macht keine Glykosurie, wenn die anliegenden Hirnteile nicht verletzt werden (Aschner, Camus und Roussy [350]), dagegen machen sich die Folgen des Hypophysenausfalls nach einiger Zeit in Form einer deutlichen Erhöhung der Assimilationsgrenze für Zucker bemerkbar. Nach Götsch, Cushing und Jacobson (351) ist hieran der Ausfall des Hinterlappens schuld, dessen isolierte Zerstörung genügt, um das Phänomen hervorzurufen. Zerstörung des Vorderlappens hat keinen Einfluß auf die Zuckertoleranz. Weed, Cushing und Jacobson (352) beobachteten nach direkter mechanischer oder elektrischer Reizung der Hypophyse Glykosurie. Dieselbe soll auch dann eintreten, wenn das Rückenmark oberhalb des Abgangs der Splanchnizi durchtrennt wird. Danach wäre also diese Glykosurie nicht auf Nervenreizung sondern auf Abgabe eines Hypophysenhormons zu beziehen. Dem widersprechen aber neuere Untersuchungen von Keeton und Becht (353). Nach diesen Autoren ruft elektrische Reizung des Hirnanhangs Hyperglykämie hervor, die auf die Reizung der Drüse selbst zu beziehen ist, da sie ausbleibt, wenn die Hypophyse gegen Stromschleifen geschützt wird. Splanchnikusdurchschneidung verhindert jedoch den Anstieg des Blutzuckers, so daß es sich um einen auf dem Wege des Nervensystems fortgeleiteten zuckermobilisierenden Reiz, ähnlich wie beim Hypothalamuszuckerstich, handeln muß.

Von Erkrankungen der Hypophyse führt bekanntlich die Akromegalie relativ häufig zu Glykosurie, nach Borchardt (354) in 35% der Fälle. Inwieweit dies auf Hyperfunktion der Drüse zu beziehen ist oder durch Druck des vergrößerten Organs auf die Zuckerzentren des Zwischenhirns bewirkt wird, bleibt dahingestellt. Der Blutzucker wurde bei Akromegalie von Janney und Isaacson erhöht gefunden, die alimentäre Blutzuckerkurve verlängert. Kilian findet leichte Erhöhung des Blutzuckers nicht nur bei Akromegalie, sondern auch bei der Degeneratio adiposo-genitalis, Typus Fröhlich.

Den überzeugendsten Hinweis darauf, daß die Hypophyse selbst mit der Blutzuckerregulation etwas zu tun hat, scheinen mir aber die sehr interessanten histologischen Befunde zu liefern, welche Erich Kraus (355), sowie Fry (356) an der Hypophyse von Diabetikern erhoben haben. Nach Kraus betreffen diese Veränderungen hauptsächlich die eosinophilen Zellen des Vorderlappens, welche an Zahl vermindert, meistens sehr klein, abnorm geformt und schwach granuliert sind. Die Kerne sind vielfach pyknotisch. Die Hauptzellen sind auf

Kosten der Eosinophilen stark vermehrt, zwischen beiden bestehen Übergänge. Ferner finden sich eigentümliche atrophische Herde in der Mantelschicht der Hypophyse. Diese Veränderung findet Kraus bei jugendlichen Diabetikern regelmäßig, bei älteren (über 40 Jahren) dagegen nur selten. Pankreaserkrankungen ohne Diabetes (Karzinom, Entzündung) führten zu keinen Veränderungen der Hypophyse mit Ausnahme eines Falles, in welchem auch der Inselapparat einen abnormen histologischen Befund aufwies. Die typische Affektion der Hypophyse scheint also der Schädigung des Inselapparates koordiniert oder subordiniert zu sein. Kraus nimmt an, daß dort, wo Inselveränderungen ohne Diabetes angetroffen werden, das Ausbleiben des Diabetes einer Umstellung der Hypophysenfunktion, deren Ausdruck die erwähnten histologischen Befunde sind, zu verdanken ist. Auch Fry beschreibt Veränderungen im histologischen Aufbau des Hypophysenvorderlappens im Diabetes, und auch er vermißte dieselben bei Pankreasaffektionen ohne Glykosurie. Seine Schilderung des histologischen Bildes weicht aber von der von Kraus gegebenen erheblich ab. Er beschreibt adenomatöse Hyperplasie der eosinophilen Zellen, weiters kolloide Invasion der Drüse und Areale von zelliger Degeneration.

Mit der Wirkung des Pituitrins auf den Blutzucker hat man sich vielfach beschäftigt, ohne daß durch diese Untersuchungen unsere Kenntnis über die Bedeutung der Hypophyse für den Zuckerhaushalt wesentlich gefördert worden wäre. Inwieweit in dem Substanzgemenge, das Hypophysenextrakte oder die käuflichen Pituitrinpräparate darstellen, ein physiologisches Hormon enthalten ist, läßt sich schwer beurteilen. Sicher ist die Zusammensetzung dieser Präparate, auch wenn sie aus derselben Quelle stammen, sehr inkonstant, worauf zum Teil wenigstens die widersprechenden Angaben der verschiedenen Autoren zurückgeführt werden können. Ursprünglich berichtete Borchardt über Hyperglykämie nach Injektion von Hypophysenextrakten. Diese Angabe wird von einigen Autoren bestätigt (Franchini [357], Cushing [358], Miller [359]), andere Autoren kommen zu negativen Reultaten (Bernstein und Falta [360], Falta und Priestley [361], Stenström [214]). Ein Teil dieser Widersprüche wird durch eine Arbeit aus Biedls Institut von Partos und Katz-Klein (241) geklärt. Die Pituitrininjektionen rufen bei wasserreichen Tieren eine starke Verwässerung des Blutes hervor, durch welche eine gleichzeitige Hyperglykämie verdeckt werden kann. Appliziert man Pituitrin trockengefütterten Tieren, so läßt sich eine allerdings sehr geringfügige Hyperglykämie nachweisen. Über die hemmende Wirkung, welche Pituitrin auf die Hyperglykämie nach Adrenalin oder nach manchen Formen von zentraler Sympathikusreizung, wie Piqûre, Koffein, psychische Erregung nach Stenström ausübt, wurde schon berichtet. Eine Nachprüfung derselben durch Partos und Katz-Klein ergab, daß diese Hemmung außerordentlich schwach ist. Die eigentümliche Erscheinung, daß Pituitrin die Adrenalinhyperglykämie hemmt, selbst aber eine — wenn auch geringfügige — Hyperglykämie hervorruft, erinnert an das ganz ähnliche Verhalten der parasympathischen Gifte (vgl. daselbst Bornstein-Vogel [261c]). Auch in mancher anderen Beziehung ist übrigens Pituitrin als „parasympathisches" Gift zu betrachten.

D. Nebennieren.

Hypoglykämie nach Exstirpation beider Nebennieren wurde erstmalig von Porges (362) und etwa gleichzeitig von Bierry und Malloizel (363) beschrieben. Es kommt zu einer Abnahme des Blutzuckers, die bis zum Tode progredient fortschreitet. Hunde überleben diesen Eingriff nur wenige Stunden. Bei Kaninchen, welche denselben besser überstehen, wurde von Frank und Isaac (364), die Hypoglykämie vermißt resp. nur bei verendenden Tieren gefunden. Doch geht aus den Untersuchungen von Freund und Marchand (159) deutlich hervor, daß nach einzeitiger Nebennierenexstirpation auch beim Kaninchen der Blutzucker absinkt, gelegentlich sogar zu sehr tiefen Werten. Die zweizeitige Exstirpation überleben jedoch diese Tiere beliebig lange; der Blutzucker hält sich dann in normaler Höhe (Stewart und Rogoff [365]). Das gleiche gilt von Ratten (Kuriyama [365a]). Bei solchen Tieren wird also der Nebennierenausfall auf irgendeine Weise, wahrscheinlich durch kompensatorische Einstellung der übrigen Blutdrüsen wettgemacht. Man kann daher das Verhalten der Hypoglykämie nur dort studieren, wo sich die Folgen des akuten Ausfalls geltend machen, also beim Hunde oder beim einzeitig operierten Kaninchen, was den Mißstand mit sich bringt, daß diese Tiere nahezu moribund sind.

Es lag nahe, den Schwund des Blutzuckers auf den Ausfall der Adrenalinsekretion zu beziehen. Eine solche Annahme läßt sich aber heute nicht mehr aufrecht erhalten. Zunächst wissen wir, daß der Blutzucker normaler Tiere durch Ergotoxinvergiftung nicht verändert wird (Mikulicich [186], Pollak [366]), obwohl unter diesen Umständen die Leber für Adrenalin nicht mehr anspruchsfähig ist. Auch alle die anderen auf Seite 57 angeführten Substanzen, welche die Adrenalinhyperglykämie unterdrücken oder schwächen, lassen den Blutzucker des normalen Tieres unbeeinflußt. Das Adrenalin ist also nicht das physiologische Hormon der Blutzuckerregulierung, und Adrenalinmangel kann eine Hypoglykämie nicht erklären. Dies wird weiter bewiesen durch Untersuchungen von Stewart und Rogoff (367). Wenn bei Katzen die eine Nebenniere exstirpiert, die andere vollkommen enerviert wird, sinkt der Adrenalingehalt des Blutes in der Nebennierenvene auf ein Viertel der Norm, manchmal sogar bis auf Spuren ab. Trotzdem bleibt der Blutzucker normal. Man kann also vorläufig nur sagen, daß die Hypoglykämie nach Nebennierenexstirpation dem Ausfall des ganzen Organs (Rinde und Mark) zuzuschreiben ist.

Porges (368) hat beim Hunde, O. Schwarz (369) bei der Ratte beobachtet, daß nach Nebennierenexstirpation das Glykogen der Leber zum größeren Teile, manchmal auch vollständig schwindet, was durch Kahn und Starkenstein (370) bestätigt wurde. Fraglich ist nur, ob diese Erscheinung auf den Nebennierenausfall als solchen zu beziehen ist. Auch nach anderen operativen Eingriffen im Abdomen, insbesondere aber in der Nierenregion (Grünwald [371]) kommt es zu Glykogenschwund. Die zweizeitig operierten Kaninchen wiesen normale Glykogenbestände auf (Kahn und Starkenstein, Stewart und Rogoff). Nach O. Schwarz sollen epinephrektomierte Ratten bei gemischter Nahrung kein Glykogen ansetzen, auch wenn die Operation bereits längere Zeit zurückliegt; nur nach Zufuhr von gewissen Zuckerarten kommt es zu Glykogenbildung. Stewart und Rogoff aber finden bei solchen Ratten auch bei gewöhnlicher Ernährung normalen Glykogengehalt der Leber. Die Muskulatur nebennierenloser Hunde enthält reichlich Glykogen (Porges).

Auch toxische Hypoglykämien können auf Schädigung der Nebennierenfunktion bezogen werden. Für Phosphor ist die diesbezügliche Ansicht von Neubauer und Porges (294) schon besprochen und dabei erwähnt worden, daß neben der Schädigung der Nebennieren jedenfalls auch die Verfettung der Leber an dem Blutzuckersturz mitbeteiligt sein dürfte. Sehr wahrscheinlich handelt es sich aber bei der durch Vergiftung mit Diphtherietoxin hervorgerufenen Hypoglykämie in erster Linie um eine Schädigung der Nebennierenfunktion (Rosental [372], Kuriyama [373]), da durch dieses Gift nicht nur das Mark, sondern auch die Rindensubstanz angegriffen wird.

Porges (362) hat auch als erster Blutzuckeruntersuchungen bei Morbus Addison vorgenommen und dabei Hypoglykämie beobachtet. Seine Befunde wurden von Bernstein (374), Grote (375) und Purjesz (376) bestätigt. Nachprüfungen ergaben, daß nicht alle Fälle von Addison eine ausgesprochene Hypoglykämie zeigen, oder richtiger, daß dieselbe nicht in allen Stadien der Krankheit anzutreffen ist. So verhielt sich in einem Falle von Rolly und Oppermann der Blutzucker zunächst normal, wurde jedoch später, als sich der Zustand des Kranken verschlechterte, hypoglykämisch. Aus einer tabellarischen Übersicht der bisher veröffentlichten Blutzuckerbestimmungen bei Addison, die in einer Arbeit von Rosenow und Jaguttis (377) wiedergegeben ist, ist zu ersehen, daß unter 29 Fällen der Blutzucker in 13 Fällen sicher subnormal war. Ein Fall von Rosenow und Jaguttis, bei welchem der Blutzucker durch mehrere Wochen verfolgt wurde, wies unregelmäßige Schwankungen der Nüchternwerte auf. Ob dieses Verhalten für den Addison pathognomonisch ist (man denke an die Poikiloglykämie des Diabetikers), müssen weitere Untersuchungen lehren. Zwischen Blutzuckerhöhe und Befinden des Kranken scheinen keine fixen Beziehungen zu bestehen. Daß die Adynamie nach Nebennierenexstirpation resp. beim Addison nicht oder nicht ausschließlich durch den niedrigen Zuckergehalt des Blutes verursacht ist, ergibt sich aus dem weiter unten besprochenen Fall von Parnas und Wagner (378), bei welchem zeitweise der Blutzucker völlig fehlte, ohne daß eine auffällige Muskelschwäche konstatiert werden konnte.

Die exogene Regulation nach Nebennierenexstirpation resp. beim Addison ist noch wenig untersucht. Eppinger, Falta und Rudinger fanden beim Addison abnorm hohe Toleranz für Traubenzucker, doch wurde von ihnen nur der Harnbefund berücksichtigt. Thannhauser und Pfister stellten dagegen nach intravenöser Infusion von 7%iger Glukoselösung bei einem Falle von Addison fest, daß die Kurve zu größerer Höhe anstieg als beim Gesunden und stark verzögert ablief. Das Verhalten der Zuckerausscheidung nach Adrenalin ist gleichfalls wiederholt Gegenstand der Untersuchung gewesen. Beim nebennierenlosen Tier kommt es nach Starkenstein sowie Stewart und Rogoff noch zu Glykosurie. Beim Addison wurde eine solche von mehreren Autoren vermißt (Eppinger, Falta und Rudinger, Pollak [379], Forschbach und Severin, Rosenow und Jaguttis). In dem Falle von Pollak trat die Glykosurie nach Adrenalininjektion wieder auf, nachdem eine Thyreoidinperiode vorhergegangen war. Die Blutzuckerkurve nach Adrenalin wurde neuerdings von Billigheimer (380), sowie Rosenow und Jaguttis studiert. Den letzteren zufolge unterscheidet sich die Adrenalinkurve des Addisonikers von der des Gesunden durch geringeren Anstieg und verzögerten Abfall. Auch das beim

Gesunden häufig beobachtete Absinken des Blutzuckers unter den Ausgangswert nach dem Abklingen der Hyperglykämie wurde bei den Addisonkranken vermißt. Billigheimer findet gleichfalls einen flacheren Kurvenverlauf als in der Norm.

E. Kombinierte Blutdrüsenstörungen.

Eppinger, Falta und Rudinger (223) haben als erste systematisch Kohlehydratstoffwechsel und Zuckerhaushalt nach kombinierter Exstirpation mehrerer Blutdrüsen untersucht. Die hierbei gemachten Erfahrungen führten zu der Aufstellung des bekannten in v. Noordens Lehrbuch reproduzierten Schemas, das den Synergismus und Antagonismus der einzelnen Blutdrüsen bezüglich Blutzuckerregulation und Kohlehydratstoffwechsel veranschaulicht. Als Förderer der Zuckermobilisierung in der Leber kommen nach diesem Schema die Nebennieren (resp. das chromaffine System), Hypophyse und Thyreoidea in Betracht, als Antagonisten derselben und als Produzenten von Hormonen, die die Zuckerausschüttung aus der Leber hemmen und den Glykogenaufbau begünstigen, das Pankreas und die Epithelkörperchen. Ob dieses Schema heute noch ausreicht, das komplizierte Ineinanderarbeiten der Blutdrüsen bezüglich der Blutzuckerregulation restlos zu erklären, ist mindestens fraglich. So läßt sich, wie schon erwähnt wurde, die Annahme eines strikten Antagonismus zwischen Schilddrüse und Beischilddrüsen nicht mehr aufrecht erhalten. Ferner verhalten sich die Nebennieren zwar bezüglich der endogenen Regulation dem Pankreas genau entgegengesetzt, bezüglich der exogenen jedoch scheinbar ähnlich.

Der diametrale Gegensatz, der sich in der Hypoglykämie nach Nebennierenexstirpation, in der hochgradigen Hyperglykämie nach Entfernung des Pankreas ausdrückt, ließ es von besonderem Interesse erscheinen, den Einfluß der kombinierten Entfernung beider Drüsen auf den Blutzucker kennenzulernen. Bereits vor längerer Zeit hat Zülzer (441) einen solchen Versuch unternommen. Wie zu erwarten war, überleben aber die Tiere diesen schweren Eingriff zu kurze Zeit, als daß man sichere Befunde über das Verhalten des Blutzuckers unter diesen Unständen gewinnen könnte. Auch spätere Bearbeiter dieses Problems (A. Mayer [382], Frouin [383]) sind zu keinen überzeugenden Versuchsresultaten gelangt. Neuere Versuche von E. Hédon und Giraud (384) scheinen jedoch mehr von Erfolg begünstigt gewesen zu sein, soweit sich dies aus einem kurzen Referat ihrer (mir im Original nicht zugänglichen) Arbeit erkennen läßt. Die Autoren gingen mehrzeitig vor. In einem ersten Akt wurde das Pankreas exstirpiert und ein Stück desselben unter die Haut implantiert. In einer zweiten und dritten Sitzung erfolgte dann die Entfernung der Nebennieren, in einer vierten schließlich die Abtragung des Pankreaspfröpflings. Die Tiere blieben dann längere (?) Zeit am Leben. Wenn die zweite Nebenniere und der Pankreasrest annähernd gleichzeitig entfernt wurden, kam es nicht mehr zu Hyper-, sondern zu Hypoglykämie. Erfolgte aber zuerst die totale Exstirpation des Pankreas, so wurde die dadurch entstandene Hyperglykämie durch nachträgliche Ausschaltung der Nebennieren nicht oder höchstens erst in den letzten Lebensstunden herabgedrückt. Der letztgenannte Versuch zeigt, daß der Fortfall der Pankreashemmung auch dann die Zuckermobilisierung entbremst, wenn der die Zuckermobilisierung fördernde

Reiz der Nebennieren nicht mehr vorhanden ist. Hier sei noch erwähnt, daß nach einer Mitteilung von Dresel (460) die Hyperglykämie von Diabetikern durch Röntgenbestrahlung der Nebennieren herabgesetzt werden soll.

Ein besonders interessanter Fall kombinierter Blutdrüsenstörung, der gerade bezüglich des Verhaltens der Blutzuckerregulation sehr genau studiert wurde, ist im letzten Jahre von Parnas und Wagner (385) veröffentlicht worden. Es handelt sich um ein neunjähriges Mädchen mit einem Lebertumor unbekannter Natur, bei welchem überdies mit großer Wahrscheinlichkeit eine Affektion mehrerer Blutdrüsen vorlag. Es bestanden Anhaltspunkte dafür, daß speziell die Funktion von Pankreas und Thyreoidea gelitten hatte. Dieses Kind bot eine Störung des Zuckerhaushaltes dar, die als ein völliges Unikum bezeichnet werden muß. Im Nüchternzustand oder bei Kohlehydratkarenz (nach unserer Ausdrucksweise also im Zustand der endogenen Blutzuckerregulation) lag der Zuckerspiegel des Blutes tief unter der Norm. Wiederholt konnte überhaupt kein Zucker im Blut nachgewiesen werden. Dabei enthielt der Harn reichlich Azetonkörper. Wurde das Kind mit amylazeenhaltiger Kost ernährt, so resultierte schon bei mäßigem KH-Gehalt derselben eine alimentäre Hyperglykämie, die durch die Höhe des Anstiegs und abnorm lange Dauer die normale Reaktion bedeutend übertraf. Dabei schied die Kranke reichlich Zucker aus, während die Ausscheidung der Azetonkörper zurückging. Bei Eiweißzufuhr hob sich der Blutzuckerspiegel nur zu Werten von etwa normaler Höhe. Die Azetonurie blieb bestehen. Fettzulagen waren ohne Einfluß auf den Blutzucker. Durch Adrenalininjektionen ließ sich der Blutzuckerspiegel nicht heben, dagegen kam es im Verlauf einer Periode mit Schilddrüsenfütterung zu einem Anstieg der Zuckerkonzentration des Blutes auf normale Höhe. Während dieser Periode verlor das Kind an Körpergewicht, im weiteren Verlauf kam es zu Lipämie, Lipurie und Steatorrhöe; die tägliche Azetonausscheidung ging erheblich herunter. Der Fall charakterisiert sich also als eine Kombination von maximaler Störung der endogenen und der exogenen Regulation. Die exogene Regulation verhält sich ähnlich wie beim echten Diabetes mellitus, abnorm starke Hyperglykämie, selbst bei Zufuhr mäßiger Kohlehydratmengen. Die endogene Regulation ist gerade in der entgegengesetzten Richtung gestört wie beim Diabetes. Sie zeigt in maximaler Ausprägung ein Verhalten, wie es bei Ausfall der Nebennieren, angedeutet auch nach Exstirpation der Schilddrüse und Epithelkörperchen, beobachtet wird. Dieses eigentümliche Syndrom — endogene Regulation im Sinne der Hypoglykämie, exogene im Sinne abnorm starker alimentärer Hyperglykämie verändert — haben wir bereits, wenn auch zum Teil in wenig ausgeprägter Form, bei zwei ganz heterogenen Zuständen kennen gelernt: Bei manchen Fällen von Schädigung des Leberparenchyms, wie z. B. der durch Hydrazin einerseits, nach Ausschaltung gewisser Blutdrüsen wie Nebennieren, Para-Thyreoideae, vielleicht auch Thyreoidea andererseits. Sucht man den Fall zunächst in organätiologischer Hinsicht zu deuten, so kann man sowohl die Affektion der Leber als auch die sicher vorhandene Blutdrüsendysfunktion zur Erklärung heranziehen. Sehr wahrscheinlich ist es aber gerade die Kombination dieser beiden Prozesse, welcher das merkwürdige Verhalten der Blutzuckerregulation bei diesem Kinde zugeschrieben werden muß.

III. Die Physiologie der Blutzuckerregulation[1]).

1. Allgemeines.

In der Einleitung und im I. Kapitel wurde ausgeführt, wie der Begriff der sogenannten Blutzuckerkonstanz zu interpretieren ist. Es wurde insbesondere auf die relative Unabhängigkeit des Blutzuckers vom Kohlehydratstoffwechsel hingewiesen und aus dieser Tatsache, aus seiner Artspezifität und offensichtlichen Tendenz, nach vorübergehender Störungen immer wieder möglichst rasch auf das normale Niveau zurückzukehren, der Schluß gezogen, daß besondere Einrichtungen im Organismus vorhanden sein müssen, die ein derartiges Verhalten ermöglichen. Es ist aber notwendig zu untersuchen, ob man tatsächlich die Existenz einer besonderen Regulation, die sich ausschließlich auf die Zuckerkonzentration des Blutes bezieht, anzunehmen gezwungen ist, oder ob sich nicht die relative Gleichmäßigkeit der Blutzuckerwerte einfach aus der Regulation des gesamten Kohlehydratstoffwechsels im Körper, der ja ganz bestimmten Gesetzen unterworfen sein muß, von selbst ergibt. Daß der Blutzucker bei sehr verschiedener Größe der Zuckerbildung und Zuckerzerstörung auf gleicher Höhe verharrt, wurde im I. Kapitel durch Beispiele belegt. Diese Konstanz könnte jedoch dadurch bedingt sein, daß beide genannten Prozesse (Zuckerbildung und -zerstörung) zwangsläufig derartig aufeinander abgestimmt sind, daß ihre Bilanz stets Null wird. (Den Ausdruck Zuckerzerstörung würde man dabei besser durch den weiteren Begriff Zuckertransformation ersetzen, worunter alle jene Prozesse zu verstehen wären, durch welche das Dextrosemolekül als solches verschwindet, also nicht nur vollständiger oder unvollständiger Abbau des Zuckers, sondern auch Synthese zu Glykogen, Umbau zu Fett usw.) Einer solchen Anschauung scheinen viele Forscher zuzuneigen, wenn sie sie auch nicht ausdrücklich in dieser Weise formulieren; wie denn überhaupt das Thema der Blutzuckerregulation in der sonst so umfangreichen Literatur über Zuckerhaushalt und Diabetes bisher sehr stiefmütterlich behandelt wurde. Diese Meinung ist z. B. implizite in jener Argumentation enthalten, mit welcher mehrere Autoren die Erörterung über die Entstehungsmöglichkeiten der diabetischen Hyperglykämie einleiten: „Es gibt nur zwei Erklärungsmöglichkeiten der diabetischen Hyperglykämie: vermehrte Zuckerbildung oder verminderter Zuckerverbrauch, eventuell eine Kombination beider“ (siehe z. B. Gigon [126] oder v. Noorden [53], der allerdings statt vermehrte Zuckerbildung den Ausdruck „vermehrter Zuckerzufluß (ins Blut Ref.) resp. Zuckerbildung“ gebraucht). Nach dieser Auffassung wäre also im Diabetes die Höhe des Blutzuckers von dem Verhältnis der Zuckerbildung zur Zuckerzerstörung (Zuckertransformation) abhängig, und konsequenterweise müßte man annehmen, daß dies auch in der Norm der Fall ist. Es ist merkwürdig, daß der logische Fehler, der in dieser Formulierung steckt, immer übersehen wurde. Das zu Erklärende, die diabetische Hyperglykämie, betrifft den Zuckergehalt des Blutes, Zuckerbildung und Zuckertransformation sind aber Prozesse, die ausschließlich außerhalb der Blutbahn in den Geweben vor sich gehen.

---

[1]) Die Grundgedanken dieses und des folgenden Kapitels (IV) wurden bereits in einem Vortrage entwickelt, den ich im Januar 1921 in der biologischen Gesellschaft in Wien gehalten habe. Vgl. dazu Nr. 386 des Literaturverzeichnisses.

Man kann sich das schwierige Problem der Beziehungen zwischen Kohlehydratstoffwechsel und Blutzuckerregulation durch folgende Überlegungen klar machen. Im Organismus spielen sich dauernd zuckerbildende und zuckertransformierende Vorgänge ab. Die Bilanz (algebraische Summe) aller dieser Prozesse ergibt notwendigerweise die Menge freien Zuckers, die zu einem Zeitpunkt im ganzen Körper enthalten ist[1]). Wäre die Menge der zu einem bestimmten Zeitpunkt im ganzen Organismus vorhandenen freien Glukose bekannt, und könnte man durch eine gewisse Zeit hindurch alle zuckerbildenden und zuckertransformierenden Prozesse quantitativ bestimmen, so müßte sich hieraus die Menge freier Dextrose berechnen lassen, die nach Ablauf dieser Zeit im ganzen Körper enthalten ist. Daraus folgt aber keineswegs, daß auch die Menge der im Blut vorhandenen Dextrose in jedem Falle auf diesem Wege berechnet werden könnte (das Verhältnis Blutmasse zu Körpermasse als bekannt vorausgesetzt). Eine solche Berechnung der Gesamtmenge des Blutzuckers und damit auch der Blutzuckerkonzentration wäre vielmehr nur unter zwei Voraussetzungen möglich: entweder müßte im ganzen Körper (Blut und Geweben) die gleiche Zuckerkonzentration herrschen, oder es müßte wenigstens der Zucker des Blutes immer, unter physiologischen und pathologischen Bedingungen, den gleichen prozentischen Anteil des im ganzen Körper vorhandenen Zuckers ausmachen, sich also stets genau proportional zu diesem verändern. Beide Voraussetzungen treffen, wie die Erfahrung zeigt, nicht zu. Die Bestimmung der freien Dextrose in den Geweben ergibt, daß die Zuckerkonzentration in den Organen von der des Blutes verschieden ist. Ebensowenig besteht eine Proportionalität dieser beiden Werte; denn der Zuckerspiegel der Gewebe schwankt auch unter normalen Bedingungen erheblich, der des Blutes bleibt konstant. Es zeigt sich also, daß der Blutzucker keineswegs ein verläßlicher Maßstab für die jeweils im Körper vorhandene Menge freier Dextrose ist und daß sein Niveau daher auch nicht ausschließlich von der Bilanz aus Zuckerbildung und Zuckertransformation abhängig sein kann. Natürlich soll damit nicht geleugnet werden, daß Beziehungen zwischen Blutzuckerhöhe und Zuckergehalt des Körpers bestehen; sie sind vielmehr sicher vorhanden. Bei jeder Hyperglykämie wächst, so weit man bisher weiß, auch die Zuckerkonzentration in den Geweben. Sie wächst aber, wie z. B. die Analysen von Palmer (32) zeigen, durchaus nicht proportional der des Blutes. Gerade bei der wichtigsten Störung des Zuckerhaushalts, dem Pankreasdiabetes, scheint das Verhältnis: Blutzucker zu Gewebszucker ein anderes zu sein, als in der Norm oder bei anderen Hyperglykämien.

Wenn also die Menge des Blutzuckers zu der Menge des im übrigen Körper vorhandenen Zuckers in einem variablen und komplizierten Verhältnis steht, kommt man notwendigerweise zu dem Schluß, daß für die Höhe des Blutzuckerspiegels neben den erwähnten Prozessen des Kohlehydratstoffwechsels — Bildung und Transformation von Dextrose — noch solche Prozesse maßgebend sein müssen, die die Verteilung des vorhandenen Zuckers zwischen Blut und Gewebe regulieren. Schon diese allgemeine Betrachtung lehrt also, daß der Mechanismus der Blutzuckerregulation sich aus zwei heterogenen Arten von

[1]) Dies gilt natürlich nur für den Fall der zuckerfreien Ernährung, d. h. also den Zustand der endogenen Regulation.

Vorgängen zusammensetzen muß, nämlich aus Stoffwechsel- und aus Verteilungsprozessen. In der richtigen Koordination derselben besteht das Wesen des Regulationsvorganges, auf ihr beruht die Fähigkeit des Organismus, seinen Blutzuckerspiegel unabhängig von Stoffwechselvorgängen konstant zu erhalten. Man muß daher, wenn eine Anomalie des Blutzuckers, sei es eine Hyper- oder eine Hypoglykämie, vorliegt, untersuchen, ob nicht auch diese Verteilungsprozesse von der Störung betroffen sind, ja ob nicht in ihnen der Ausgangspunkt des krankhaften Geschehens gelegen ist, von welchem aus sich erst sekundär der pathologische Ablauf der Stoffwechselvorgänge entwickelt.

Die Bedeutung derartiger Verteilungsvorgänge wird besser verständlich, wenn man die Regulation anderer Blutbestandteile zum Vergleich heranzieht. In der Einleitung wurde bereits betont, daß die Blutzuckerregulation als ein Spezialfall jenes Komplexes von Regulationen zu betrachten ist, der die gleichmäßige Beschaffenheit der Blutflüssigkeit garantiert. Nehmen wir z. B. die Regulation des Kochsalzgehaltes des Blutes. An Stelle von Bildungs- und Transformationsprozessen treten beim Kochsalz als rein exogenem und einer Veränderung nicht unterliegendem Stoff Zufuhr und Ausscheidung, in erster Linie Ausscheidung durch den Harn. Wie der Gehalt des ganzen Organismus an freier Glukose bei kh-freier Ernährung der Bilanz von Zuckerbildung und Zuckertransformation entspricht, so entspricht der Gehalt des Gesamtkörpers an Kochsalz der Bilanz von Zufuhr und Ausfuhr. Und wie der Zuckergehalt kann auch der Kochsalzgehalt des Körpers innerhalb ziemlich weiter Grenzen schwanken. Der Organismus kann durch salzfreie Kost salzarm und durch Kochsalzzufuhr wieder salzreich gemacht werden; die Ausfuhr bleibt in letzterem Fall hinter der Einfuhr zurück (positive Kochsalzbilanz), Salz wird in den Geweben aufgestapelt (Salzdepots). Lediglich gegen eine zu weitgehende Kochsalzüberladung schützt sich der Organismus dadurch, daß er die Ausfuhr der Einfuhr anpaßt und sich so ins Kochsalzgleichgewicht setzt, gegen eine zu starke Salzverarmung (im Hunger oder bei salzfreier Kost) andererseits durch Einschränkung der Ausfuhr. Die Regulation des Kochsalzgehaltes des Gesamtkörpers ist also keine scharfe. Anders steht es mit der Regulation des Kochsalzspiegels des Blutes; dieser letztere ist unter physiologischen Verhältnissen ebenso eine Konstante, wie der Zuckerspiegel des Blutes und jedenfalls weit genauer eingestellt als der Kochsalzgehalt des ganzen Organismus. Daher zeigen, von Extremen abgesehen, kochsalzreiche und kochsalzarme Individuen derselben Art den gleichen oder einen nahezu gleichen Kochsalzgehalt des Blutes. Es müssen also auch hier besondere Einrichtungen bestehen, deren Aufgabe es ist, das Kochsalz in entsprechender Weise zwischen Blut und Geweben zu verteilen. Die Möglichkeit hierzu wird dadurch geboten, daß die Gewebe nicht an einen Salzgehalt von bestimmter Höhe gebunden sind, sondern Kochsalz auch in höherer Konzentration speichern können. Dadurch ergibt sich die relative Unabhängigkeit des Blutkochsalzes vom Kochsalzgehalt des Körpers. — Die Verteilungsvorgänge der Kochsalzregulierung des Blutes unterliegen geradeso Störungen wie die der Blutzuckerregulation. Und wie bei dieser, so kann man auch beim Kochsalz zwischen Störungen der endogenen und exogenen Regulation unterscheiden. Zu ersteren gehört z. B. die Hypochlorämie bei der Pneumonie, die nicht etwa auf einer Kochsalzverarmung des ganzen Organismus beruht, sondern auf einer abnormen

Verteilung des Kochsalzes zwischen Blut und Geweben. Irgendwelche noch unbekannte Salzdepots nehmen das Kochsalz auf. Analoges gilt wohl auch von der Hyperchlorämie in manchen Fällen von Diabetes insipidus. Ebenso gibt es Störungen der exogenen Kochsalzregulation (des Blutes), für die neben der Schädigung der Nierenfunktion pathologisches Verhalten des Kochsalzaustausches zwischen Blut und Geweben verantwortlich zu machen ist.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß abnorme Verteilungsvorgänge auch auf anderen Gebieten der pathologischen Chemie eine Rolle spielen. Manche Störungen des Blutchemismus, wie z. B. abnormer Gehalt an Harnsäure, Lipoiden usw., sollten nicht nur einseitig, wie dies bis her meist geschehen ist, unter dem Gesichtswinkel veränderter Stoffwechselvorgänge oder gestörter Ausscheidungsverhältnisse betrachtet werden; auch falsche Verteilung der betreffenden Substanz zwischen Blut und Organen könnte in manchen Fällen die Ursache des pathologischen Verhaltens sein.

2. Der Mechanismus der Blutzuckerregulation.

Jede Darstellung des Mechanismus der Blutzuckerregulation muß davon ausgehen, daß zwischen Blut und Geweben ein ständiger Stoffaustausch besteht, der sich auch auf die Dextrose des Blutes erstreckt. Die Gewebe entnehmen dem Blut kontinuierlich Zucker, andererseits wird von der Leber Zucker in das Blut abgegeben. Man kann also von einer Zuckerströmung sprechen und an derselben eine Zufluß- und Abflußseite unterscheiden. Daß die Leber als einzige Nachschubquelle des Blutzuckers in Betracht kommt, geht aus den Erfahrungen nach Leberausschaltung hervor. Wird die Leber exstirpiert oder partiell ausgeschaltet oder in ihrer glykosekretorischen Funktion durch bestimmte Gifte, wie Hydrazin, schwer geschädigt, so sinkt der Zuckerspiegel des Blutes progressiv ab. Aus der Tatsache, daß er auch unter diesen Umständen den Nullpunkt nicht erreicht, zieht Bang (8) den Schluß, daß neben der Leber noch andere Organe, z. B. die Muskulatur als Zuckerspender für das Blut in Betracht kommen [1]). Mir scheint eine solche Folgerung nicht berechtigt zu sein. Bei Tieren mit Leberausschaltung würde der Blutzucker wahrscheinlich noch tiefer sinken, wenn sich das Leben nach diesem Eingriff verlängern ließe. — Ebenso wenig kann man die gelegentlichen Angaben, daß der Zuckergehalt im abführenden venösen Blut eines Organs höher ist als der im zuführenden arteriellen als Be-

[1]) Offenbar kommt es nach partieller oder totaler Leberausschaltung nicht deshalb zu Hypoglykämie, weil überhaupt zu wenig Dextrose im Körper gebildet wird, sondern lediglich aus dem Grunde, weil in der Leber zu wenig oder gar kein Zucker entsteht und daher an das Blut abgegeben werden kann. Die Muskeln dieser Tiere dürften aller Wahrscheinlichkeit nach noch gewisse Kohlehydratbestände enthalten. Überdies besitzen sie die Fähigkeit, auch synthetisch Zucker zu bilden. Wenn man bedenkt, daß die Muskulatur an Masse das Blut zirka um das Fünffache übertrifft, sollte man erwarten, daß es ihr ein Leichtes sein müßte, das Zuckerdefizit des Blutes noch längere Zeit hindurch zu decken, wenn die Zuckersekretion der Leber versiegt. Die Dextrose, die im Muskel vorhanden ist oder aus Kohlehydraten und anderen Stoffen gebildet wird, steht offenbar nicht für die Zwecke der Blutzuckerregulation zur Verfügung, sondern dient ausschließlich dem Eigenstoffwechsel der Muskulatur. (Vgl. hierzu übrigens die Anschauung von Isaac, S. 424, nach welcher im Muskel nicht Dextrose, sondern die ihr isomere Enolform gebildet wird.) Jedenfalls kann man sagen, daß die Hypoglykämie nach Leberausschaltung nicht ohne weiteres als Teilsymptom einer allgemeinen Dextroseverarmung des Körpers aufgefaßt werden darf. Das gleiche gilt von der Hypoglykämie nebennierenloser Hunde. Hier wurden von Porges (368) noch sehr beträchtliche Glykogenvorräte in der Muskulatur analytisch nachgewiesen. Es ist mehr als unwahrscheinlich, daß die Muskeln die Fähigkeit eingebüßt haben sollten, aus diesem Glykogen fermentativ Dextrose zu bilden.

weis dafür ansehen, daß Zucker von dem betreffenden Organ in das Blut sezerniert wird, da derartige Angaben aus methodischen Gründen zu unverläßlich sind.

Für die Zuckerentnahme aus dem Blut kommen dagegen wahrscheinlich alle Organe und Gewebe in Betracht, wenn auch in sehr verschiedenem Ausmaße, wie sich schon aus ihrem sehr differenten Zuckergehalt ergibt. Beim hungernden oder kohlehydratfrei ernährten Organismus, also im Zustande der endogenen Regulation, dürfte die Muskulatur schon wegen ihrer großen Masse, aber auch wegen ihrer im Vergleich zu den übrigen Geweben relativ hohen Kohlehydratbestände und ihres großen Kohlehydratbedarfs der wichstigste Zuckerabnehmer sein. Bei Zuckerzufuhr von außen, also bei der exogenen Regulation spielt auch die Leber als Resorptionsorgan des überschüssigen Zuckers quantitativ eine sehr bedeutende Rolle.

Man kann demnach das Blut als ein Reservoir betrachten, in welches aus einer Quelle, der Leber, Zucker zufließt und das in allen Geweben Abflußeinrichtungen besitzt, durch welche Zucker abströmt. Dann wird der Zuckerspiegel dieses Reservoirs nur unter der Bedingung, daß sich Zufluß und Abfluß jeweils die Wage halten, auf gleicher Höhe verbleiben. Da die Intensität der Zuckerströmung veränderlich ist, muß eine Abstimmung beider Vorgänge aufeinander stattfinden. Es fragt sich dann, wo die primäre Variable zu suchen ist. Passen die Gewebe ihre Zuckerresorption der jeweiligen Größe der Zuckerausschüttung aus der Leber an oder adaptiert sich umgekehrt die letztere primären Veränderungen der Zuckerentnahme? Wenn wir z. B. durch Infusion von Dextroselösungen gleichsam von außen Zucker in das Blut eingießen, so müssen sich natürlich die Gewebe diesem vermehrten Zustrom sekundär durch Steigerung der Zuckeraufnahme akkommodieren. Wie die Zuckeranalysen zeigen, reichern sich in diesem Falle alle Gewebe mit Zucker an, besonders auch die Leber. Inwieweit die letztere dabei gleichzeitig ihre Zuckerabgabe an das Blut verändert, kann erst später erörtert werden. Bei der exogenen Regulation ist also der Vorgang jedenfalls der, daß die Resorptionstätigkeit der Zellen sich einer primären Zuckerüberladung des Blutes sekundär anpaßt. Bei der endogenen Regulation aber muß es umgekehrt sein. Die Glykosekretion der Leber muß sich sekundär dem verschiedenen Ausmaße der Zuckeraufsaugung seitens der Gewebe anpassen. Es läßt sich nämlich zeigen, daß das Zuckerresorptionsvermögen (Zuckeravidität nach Bernstein und Falta [37]) der verschiedenen Organe in erster Linie nicht von der jeweiligen Zuckerkonzentration des Blutes, sondern von verschiedenen Faktoren, welche in den Organen selbst gelegen sind, bestimmt wird.

Die Zellen vermögen dem Blut nicht etwa nur dann Zucker zu entnehmen, wenn der Zuckerspiegel das normale Niveau (temporär) überschreitet. Sonst könnte es ja nach Leberausschaltung nicht zu einer fortschreitenden Hypoglykämie kommen, wenn den Zellen nicht die Fähigkeit zukäme, auch bei subnormalen Blutzuckerwerten noch Zucker aufzusaugen. Es besteht also kein Schwellenwert der Blutzuckerkonzentration für die Zuckerresorption der Gewebe.

Der Vorgang bei der endogenen Regulation ist also der, daß die Zellen nach ihrem Bedarf dem Blut Zucker entnehmen, daß dadurch der Zuckerspiegel des letzteren temporär absinkt und die Leber das Defizit immer wieder in richtiger Weise ergänzt. Daraus ergibt sich die weitere Frage: Auf welche Weise erfährt die Leber, wieviel Zucker sie jeweils an das Blut abzugeben hat, mit anderen Worten, was ist der adäquate Reiz der Blutzuckerregulation (Pollak

[336])? Claude Bernard nahm an, daß die Zellen ihren Zuckerbedarf der Leber auf dem Wege des Zentralnervensystems irgendwie signalisieren und dadurch eine vermehrte Zuckersekretion veranlassen. In dieser Form ist die Hypothese heute nicht mehr aufrecht zu erhalten. Es ist bewiesen, daß der Zuckerspiegel eines Tieres auch dann normal bleibt, wenn alle möglichen Verbindungen der Leber mit dem Nervensystem durchtrennt sind oder wenn jeglicher Einfluß des hier allein in Betracht kommenden sympathischen Nervensystems auf die Leber durch Ergotoxin ausgeschaltet wird. Nicht einmal bei abnorm gesteigertem Zuckerbedarf der Organe scheinen solche Nervensignale eine Rolle zu spielen; denn Blum (387) hat unter Mansfelds Leitung gezeigt, daß die Leber auch nach Splanchnikusdurchschneidung ihr Glykogen in kurzer Zeit verliert, wenn man ein Tier in Strychninkrämpfe versetzt. Der erhöhte Zuckerbedarf der Muskulatur im Strychninzustande kommt der Leber also auch nach Isolierung vom Zentralnervensystem noch zur Kenntnis. Ebenso vermag die Leber den erhöhten Ansprüchen an ihre Zuckerabgabe, wie sie die Phloridzinvergiftung zur Folge hat, auch dann zu entsprechen, wenn man sie durch Ergotoxin vom Zentralnervensystem völlig abschaltet. Weder der Blutzucker noch die ausgeschiedene Zuckermenge des Phloridzintiers werden durch Ergotoxin beeinflußt (eigene, nicht publizierte Versuche). Wenn also der Nervenweg für die Claude Bernardschen Signale nicht in Betracht kommt, könnten dieselben nur auf dem Blutwege geleitet werden; man müßte annehmen, daß irgendwelche Substanzen (Hormone) von den Zellen im Momente des Zuckerbedarfs an das Blut abgegeben werden, und zwar in solcher Menge, daß die Leber gerade das jeweils erforderliche Zuckerquantum in das Blut sezerniert. Es ist sehr schwierig, sich hierüber irgendwelche Vorstellungen zu bilden. Schon der Begriff „Zuckerbedarf" ist schwer zu interpretieren. Die Organe entnehmen bekanntlich dem Blut nicht nur Zucker, um durch Verbrennung desselben ihren unmittelbaren Energiebedarf zu bestreiten, sondern auch zu anderen Zwecken, wie Anlage von Glykogendepots usw. Welche Veränderung des chemischen Milieus der Zellen soll dann die Abgabe jener Hormone veranlassen, welche die Leber über die Größe des notwendigen Zuckernachschubs benachrichtigen würden? Auch in den Hypothesen über die chemische Natur dieser Hormone [1]) ist man nicht glücklich gewesen. v. Noorden sowie Morawitz (388) vermuten ein solches in der Milchsäure, welche die Muskeln bei ihrer Tätigkeit, also zur Zeit erhöhten Zuckerbedarfs produzieren, Dann sollte man erwarten, daß nach Milchsäureinjektion eine stärkere Zuckerausschüttung der Leber erfolgt, d. h. also Hyperglykämie entsteht, was jedoch nicht der Fall ist (Pollak [251]). Elias (78) sieht nicht im Milchsäureanion, sondern im Wasserstoffion einen wichtigen Faktor bei der Autoregulation des Blutzuckers. Die bei der Muskelaktion sich entwickelnde Azidose soll die Leber zu vermehrter Zuckerabgabe veranlassen. Aber abgesehen davon, daß dem Organismus sehr präzis arbeitende Abwehrvorrichtungen gegen jede Veränderung der H-Ionenkonzentration zur Verfügung stehen, wird ja der Zucker nicht nur bei verstärkter

[1]) Daß Adrenalin nicht als das physiologische Hormon bei der Autoregulation des Blutzuckers angesehen werden kann, ergibt sich schon aus der Tatsache, daß nebennierenlose Tiere wie Kaninchen oder Katzen völlig normale Blutzuckerwerte aufweisen, obwohl ihr Blut fast gar kein Adrenalin mehr enthält (Stewart und Rogoff); ferner aus dem Gleichbleiben des Blutzuckers während der Ergotoxinvergiftung.

Muskeltätigkeit in vermehrter Menge dem Blut entnommen, sondern auch unter Bedingungen, bei denen eine Azidose nicht in Frage kommt, wie z. B. bei der Phloridzinvergiftung. Und doch paßt auch unter diesen Umständen die Leber ihre Zuckerausschüttung vollkommen dem Zuckerabfluß an.

Die einfachste Annahme, die man über die Natur des adäquaten Reizes machen kann, daß es nämlich die Höhe des Blutzuckerspiegels selbst ist, welche das Tempo der Zuckerabgabe seitens der Leber reguliert, scheint mir auch diejenige zu sein, welche allen beobachteten Tatsachen am besten entspricht. Vor allem kann das Verhalten der Leber bei der Phloridzinglykosurie kaum anders gedeutet werden als durch diese Annahme. Daß das Phloridzin, wenn nicht ausschließlich, so doch in erster Linie auf die Niere wirkt, deren Permeabilität für Glukose es elektiv verändert, dürfte jetzt allgemein anerkannt sein. In jüngster Zeit ist dies durch Arbeiten aus dem Laboratorium von Hamburger (389) an der überlebenden Froschniere in besonders klarer Weise bewiesen worden. Wenn der Zucker durch die Niere gleichsam passiv hindurchfiltriert, so ändert sich zunächst im übrigen Organismus nichts weiter, als daß der Zuckerspiegel des Blutes temporär etwas absinkt. Zu einer Signalgebung irgendeines Organs an die Leber besteht also kein Anlaß, und doch ergänzt dieselbe das jeweilige Zuckerdefizit prompt. Meistens bleibt nämlich bei Phloridzintieren trotz des Verlustes sehr beträchtlicher Zuckermengen durch den Harn der Blutzucker auf normaler Höhe. Beim Kaninchen ist dies sogar noch im Hungerzustand der Fall, während der hungernde Hund durch Phloridzinvergiftung leicht hypoglykämisch wird (Frank und Isaac [296]), weil offenbar die Leber den erhöhten Ansprüchen an ihre Zuckersekretion nicht genügend rasch nachkommen kann. Ganz ähnlich liegen auch die Verhältnisse in den auf S. 17 besprochenen Versuchen von Heß und Mc Guigan mit der künstlichen Niere. Eine reflektorische oder hormonale Beeinflussung der Leber seitens des Systems von Kollodiumröhrchen ist natürlich ausgeschlossen, und doch vermehrt sie ihre Zuckersekretion in dem erforderlichen Ausmaße; denn der Zuckergehalt des Blutes bleibt im Verlaufe des Versuches trotz des Zuckerabflusses durch die Dialysiermembran normal. (In einem Teil der Versuche kam es allerdings zu einer offenbar der Narkose und dem operativen Eingriff zuzuschreibenden Hyperglykämie). Andere Organe aber haben bei diesem Experiment keine Veranlassung, der Leber einen erhöhten Zuckerbedarf zu melden, da sich ihr Kohlehydratgehalt während der kurzen Versuchszeit kaum wesentlich ändern dürfte.

In der Höhe des Blutzuckerspiegels kann also mit größter Wahrscheinlichkeit der adäquate Reiz gesehen werden, der die Größe der Zuckerabgabe seitens der Leber bestimmt. Wo der Angriffspunkt dieses Reizes liegt, ist damit zunächst noch nicht entschieden. Wir wissen, daß die Zuckersekretion der Leber einerseits von dem Zustand der Leberzelle selbst abhängt, andererseits von anderen Organsystemen, in erster Linie vom Nervensystem und innersekretorischen Apparat in ihrer Intensität sehr wesentlich beeinflußt werden kann. Der adäquate Reiz könnte daher ebensowohl an der Leber selbst als im Nervensystem oder irgendeinem Teil des Blutdrüsensystems angreifen. Diese Frage kann erst später erörtert werden.

Daß die Höhe des Blutzuckers selbst, also das zu Regulierende, den adäquaten Reiz für den Regulationsapparat darstellt, hat die Blutzuckerregulation mit einem anderen, sonst sehr verschiedenen Regulationsvorgang gemeinsam, nämlich

mit der Temperaturregulierung. Auch bei dieser wird der Erregungszustand des Wärmezentrums unmittelbar durch die Höhe der Bluttemperatur bestimmt, was sich experimentell nachweisen läßt. Unterkühltes Blut erregt das Wärmezentrum im Hirnstamm und bewirkt dadurch Zunahme der Wärmebildung (des Wärmezuflusses); andererseits beruhigt es ein derzeit noch hypothetisches Kühlzentrum, was wiederum Verminderung der Wärmeabgabe zur Folge hat. Für überhitztes Blut gilt das Umgekehrte: Es hemmt die Prozesse der Wärmebildung und beschleunigt die der Wärmeabgabe (H. H. Meyer [390]). Bei der Blutzuckerregulation müssen die Verhältnisse ganz ähnlich liegen. Jeder temporärer Abfall des Blutzuckers unter die normale Höhe infolge Abflusses von Zucker in die Gewebe muß die Zuckersekretion der Leber erregen (steigern), und zwar proportional der jeweiligen Größe des Zuckerdefizits. Durch die Senkung des Blutzuckerniveaus werden gleichzeitig die Bedingungen für die Zuckerresorption seitens der Gewebe ungünstiger, der Zuckerabfluß also gehemmt. Jeder primäre Anstieg des Blutzuckers andererseits, z. B. nach Zuckerzufuhr von außen, muß eine vermehrte Zuckerresorption sowohl seitens der Gewebe als auch seitens der Leber selbst zur Folge haben. Ferner soll er, wenn die Analogie zutrifft, die Zuckersekretion der Leber beruhigen (vermindern). Die Erfahrungen stehen mit einer solchen Annahme in guter Übereinstimmung. Daß bei Zuckerüberladung des Blutes durch Zufuhr exogenen Zuckers die Gewebe sich der Hyperglykämie durch verstärkte Resorptionstätigkeit anpassen und daß sich auch die Leber an der Aufstappelung des überschüssigen Zuckers beteiligt, wurde schon erwähnt. Zu erörtern bleibt noch, wie sich hierbei die Zuckersekretion der Leber verhält. Da der Gehalt derselben an freier Dextrose bei der alimentären Hyperglykämie ansteigt, muß sie jedenfalls mehr Zucker aus dem Blut aufnehmen, als an dasselbe abgeben. Daraus geht aber noch nicht hervor, daß ihre Zuckerabgabe an das Blut unter diesen Umständen überhaupt aufhört oder auch nur geringer wird als in der Norm. Sicherlich aber würde es im Interesse einer möglichst raschen Entlastung des Blutes von den alimentären Zuckerüberschüssen gelegen sein, wenn die Gewebe nicht nur durch intensivere Resorptionstätigkeit dem Blute Zucker entziehen würden, sondern auch die Leber den Zuckernachschub während dieser Zeit einstellen würde. Daß dieses Postulat tatsächlich erfüllt ist, dafür sprechen meiner Ansicht nach die bereits im I. Kapitel angeführten Versuche von Isaac (304) mit Verfütterung von Lävulose, in welchen Lävulose und Dextrose im Blut getrennt bestimmt wurden. Dabei hat sich nämlich ergeben, daß die Partialkonzentration der Dextrose des Blutes nach Lävulosezufuhr absinkt. Das besagt aber nichts anderes, als daß schon die geringe Zunahme des Gesamtzuckers (Lävulose + Dextrose) des Blutes, die hierbei eintritt, ausreicht, um die normale Dextrosesekretion der Leber einzuschränken. Man ist also wohl zu der Annahme berechtigt, daß eine gleiche Einschränkung auch durch die stärkere Zunahme erzielt wird, die der Gesamtzucker des Blutes nach Verfütterung von Dextrose erfährt, wenn sich solches auch nicht direkt nachweisen läßt. Vielleicht ist auf eine derartige Dämpfung der Zuckersekretion der Leber die hypoglykämische Phase zurückzuführen, die so häufig im Anschluß an die alimentäre Hyperglykämie beobachtet wird. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß der dämpfende Einfluß, den die temporäre Zuckerüberladung des Blutes auf die Glykosekretion der Leber ausübt, die Hyperglykämie noch eine gewisse Zeit überdauert, so daß die Leber eine Zeitlang

nicht genügend Zucker in das Blut nachschiebt und daher der Blutzuckerspiegel sinkt. Möglicherweise steht auch die auf S. 370 wiedergegebene Beobachtung, daß bei intravenösen Zuckerinfusionen der Zuckerspiegel anfänglich steil bis zu einer gewissen Höhe ansteigt und dann trotz des gleichbleibenden Tempos der weiteren Infusion sein Niveau nicht mehr verändert, in Beziehung zu diesem Dämpfungsvorgang. Im Beginn der Infusion erfolgt, wie man annehmen kann, die Zuckerausschüttung aus der Leber noch ungehemmt, daher der starke Anstieg; erst im weiteren Verlauf, wenn sich die Einschränkung der Zuckersekretion ausgebildet hat (gebahnt worden ist), kann der Zuckerabfluß mit der Zuckerzufuhr gleichen Schritt halten. (Vgl. auch die Wirkung wiederholter Zuckergaben auf den Blutzucker auf S. 368).

Daß in den Fällen, wo eine starke Zuckerabwanderung aus dem Blut anzunehmen ist, die Leber mehr Zucker an dasselbe abgibt, d. h. also ihre Zuckersekretion durch die temporäre Hypoglykämie gesteigert wird, läßt sich gleichfalls durch Erfahrungen belegen. Sowohl bei erhöhter Muskeltätigkeit als auch im Phloridzindiabetes kommt es zu raschem Glykogenschwund in der Leber als Zeichen einer verstärkten Zuckerausschüttung. Übrigens vermag die Leber nicht in allen Fällen dem adäquaten Reiz in entsprechender Weise nachzukommen, so kommt es z. B. beim hungernden Phloridzinhund zu Hypoglykämie. Ebenso wird eine kurzdauernde Senkung des Blutzuckerspiegels nach intensiver Muskelarbeit beobachtet, ein Zeichen, daß in diesen Fällen die Zuckersekretion der Leber den gesteigerten Ansprüchen gegenüber insuffizient wird.

Man sollte annehmen, daß sich diese theoretisch postulierten Beziehungen zwischen der Höhe des Blutzuckerspiegels und der Größe der Zuckerabgabe resp. Aufnahme seitens der Leber an der isolierten, künstlich durchbluteten Leber gleichsam im Modellversuch am klarsten demonstrieren lassen müßten. Dem stehen aber zwei Umstände entgegen: 1. wird bei solchen Versuchen immer nur die Veränderung bestimmt, welche die Zuckerkonzentration der Durchströmungsflüssigkeit erleidet. Diese Veränderung ist der Ausdruck der Bilanz von Zuckerabgabe und Zuckeraufnahme durch die Leber, läßt aber nicht erkennen, wie sich jeder einzelne dieser Prozesse verhält. Trotz abnorm starken Zuckerschwundes in der Durchspülungsflüssigkeit kann z. B. die Zuckerabgabe normal sein, wenn die Zuckeraufnahme entsprechend hoch ist; 2. verhält sich offenbar die überlebende Leber bezüglich der in Rede stehenden Prozesse nicht mehr ganz physiologisch. Wie besonders Lesser (391) betont, ist in ihr das Verhältnis Glykogenolyse : Glykogensynthese nicht mehr das gleiche wie in vivo, sondern zugunsten des erstgenannten Prozesses verschoben. Daher ist wahrscheinlich auch ihre Tendenz zur Zuckerabgabe größer, zur Zuckerresorption geringer als im lebenden Tier. Damit dürfte es zusammenhängen, daß die frisch entnommene Leber normaler warmblütiger Tiere erst bei Durchspülung mit Zuckerlösungen von relativ hoher Konzentration (von 0,5% aufwärts) nach Barrenscheen (108) eine Glykogenspeicherung erkennen läßt, Konzentrationen, wie sie unter physiologischen Verhältnissen im Blute kaum vorkommen dürften. Man kann an der isolierten Leber nur so viel feststellen, daß bei Durchströmung mit zuckerfreien oder zuckerarmen Lösungen die Zuckerabgabe die -aufnahme überwiegt, bei höher konzentrierten Lösungen das Umgekehrte der Fall ist; genaue zahlenmäßige Beziehungen zwischen Zuckeraufnahme resp. -abgabe und Zuckergehalt der Durchströmungsflüssigkeit, die denen im intakten Organismus entsprechen würden, lassen sich auf diesem Wege nicht ermitteln.

Für die weitere Analyse des Regulationsvorganges ist es zweckmäßig, die Prozesse des Zuckerzuflusses, d. h. der Zuckerausschüttung aus der Leber und die Vorgänge des Zuckerabflusses aus dem Blut resp. der Zuckerresorption durch die Gewebe, gesondert zu besprechen.

Die Zuckerausschüttung aus der Leber (Zuckermobilisierung). — Dieselbe setzt sich aus mehreren Teilprozessen zusammen, die in gesetzmäßiger Weise

miteinander verknüpft sind. Man kann den eigentlichen Vorgang des Übertritts von fertiger Dextrose aus der Leberzelle in das Blut unterscheiden, weiter die ihn vorbereitende Bildung von Dextrose aus Glykogen, schließlich die Ergänzung des verbrauchten Glykogens durch Neubildung von Zucker und Glykogen aus anderen Stoffen, wie Eiweiß, Fett usw. Das größte Interesse beansprucht der erste Teilprozeß, durch welchen die Verteilung der in der Leberzelle vorhandenen Dextrose zwischen dieser und dem Blut geregelt wird. Die Natur dieses Prozesses ist unklar. Wir wissen nicht, ob es sich dabei einfach um einen Ausgleich von Konzentrationsunterschieden durch Osmose handelt oder ob der Leberzelle besondere sekretorische, d. h. derzeit physikalisch-chemisch noch nicht analysierbare Fähigkeiten zugeschrieben werden müssen, durch welche sie die Zuckerabgabe dem adäquaten Reiz entsprechend reguliert. Von der Erledigung dieser Frage hängt aber die ganze weitere Auffassung des Prozesses der Zuckerausschüttung und damit des wichtigsten Regulationsvorgangs ab. Je nachdem man sie in dem einen oder anderen Sinne beantwortet, gestaltet sich die Darstellung der Regulationsvorgänge und des Verhältnisses der einzelnen Teilprozesse zueinander ganz verschieden. Eine Entscheidung zwischen den beiden angeführten Alternativen wäre möglich, wenn wir über den Gehalt der Leberzelle an freier Dextrose unter verschiedenen Bedingungen hinreichend orientiert wären. Denn es ist klar, daß die Annahme eines sekretionsartigen Vorganges überflüssig würde, wenn der Zuckerspiegel in der Leber dem des Blutes stets gleich wäre. Die auf S. 364 besprochenen diesbezüglichen Untersuchungen lassen eine sichere Beantwortung dieser Frage derzeit noch nicht zu. Zwar scheint bei normalen Tieren die Zuckerkonzentration in der Leber der des Blutes zumindestens sehr nahe zu stehen, was dafür sprechen würde, daß zwischen Leber und Blut bezüglich des Zuckers ein Diffusionsgleichgewicht besteht. Andererseits gibt es aber Erfahrungen, die mit einer solchen einfachen Annahme nicht in Einklang zu bringen sind. So kann z. B. die Leber nach Zuckerzufuhr Dextrose in höherer Konzentration speichern, als sie im Blute enthalten ist. Auch gibt es in der Pathologie der Blutzuckerregulation Fälle, in denen, wie z. B. beim Pankreasdiabetes, das Verhältnis zwischen Zuckerkonzentration in der Leber und der im Blute offenbar ein anderes ist als in der Norm. Solange daher zwischen den beiden Möglichkeiten — spezifische Sekretion oder einfacher Konzentrationsausgleich — noch nicht mit Sicherheit entschieden werden kann, ist es notwendig, für beide Alternativen gesondert zu untersuchen, wie sich der Regulationsvorgang gestalten müßte.

1. Wenn die Verteilung der Dextrose zwischen Leberzelle und Blut einfach durch Diffusion erfolgt, dann muß der Zuckerspiegel der Leberzelle stets dem des Blutes gleich sein. Die Hauptaufgabe der Regulation bestände dann darin, den Zuckerspiegel der Leberzelle konstant auf dem artcharakteristischen Niveau zu erhalten. Die Blutzuckerregulation wäre demnach primär nicht eine Regulation des Zuckers im Blut, sondern der Dextrosekonzentration in der Leberzelle und erst sekundär würde sich aus dieser letzteren automatisch die Regulation des Blutzuckers von selbst ergeben. Würde der Blutzucker infolge der Abwanderung von Zucker in die Gewebe sinken, so müßte sich sekundär auch der Zuckerspiegel der Leberzelle senken und durch entsprechende Neubildung von Dextrose aus Glykogen

wieder auf den artcharakteristischen Wert gebracht werden. Um ihre Zuckerkonzentration auf der vorgeschriebenen Höhe zu erhalten, müßte also die Leberzelle die Fähigkeit besitzen (sei es autonom, sei es unter dem Einfluß regulierender Faktoren, wie Nervensystem oder innersekretorischer Apparat), jede Abgabe von Dextrose durch entsprechende Neubildung auszugleichen, jeden Überschuß an diesem Zucker, ob er nun von außen in die Zelle eingedrungen ist, wie bei der alimentären Hyperglykämie, oder ob er in der Zelle durch Neubildung aus Eiweiß usw. erst entstanden ist, durch Transformation (Abbau, Umbau zu Glykogen oder Fett) möglichst rasch zu beseitigen [1]).

Für den Ersatz der ins Blut abgeflossenen Destrose kommt in erster Linie, wahrscheinlich sogar ausschließlich, das Glykogen in Betracht. Wie im ersten Kapitel ausgeführt wurde, ist es fraglich, ob es überhaupt Zustände gibt, bei denen die Leber durch eine merkliche Zeit völlig frei von Glykogen bleibt, da scheinbar geringe Mengen Glykogens kontinuierlich im intermediären Stoffwechsel produziert werden. Zum mindesten ist der Nachweis noch nicht erbracht worden, daß eine absolut glykogenfreie Leber mit dem Fortbestande eines normalen Blutzuckerspiegels vereinbar ist. Man kann daher die Erörterung in der Hinsicht beschränken, daß man als unmittelbare Muttersubstanz des ins Blut sezernierten Zuckers nur das Glykogen in Rechnung stellt. Es müssen dann zwischen Glykogenolyse und Zuckerspiegel der Leberzelle resp. indirekt dem des Blutes ganz bestimmte Beziehungen angenommen werden, welche denen analog sind, die für den Prozeß der Zuckersekretion der Leber und der Höhe des Blutzuckers weiter oben aufgestellt worden sind. Sobald die Zuckerkonzentration der Zelle unter den artcharakteristischen Wert (ca. 0,1% beim Säugetier) sinkt, muß so viel Glykogen hydrolysiert werden, bis der normale Zuckerspiegel wieder hergestellt ist. Findet umgekehrt eine Überladung der Leberzelle mit Zucker statt, so wird der diastatische Prozeß gehemmt und der überschüssige Zucker wird, soweit er nicht anderweitig verwendet wird, zu Glykogen aufgebaut. Steht schließlich der Zuckerspiegel der Leberzelle und somit auch der des Blutes auf dem normalen Niveau, dann besteht Gleichgewicht zwischen Glykogenolyse und Glykogensynthese.

Diese eigentümlichen Gleichgewichtsverhältnisse sind physikalisch-chemisch zunächst nicht verständlich. In dem Referat von Lesser wird diese Frage eingehend behandelt. Die Reaktion Glykogen-Dextrose ist reversibel und

[1]) Das Verständnis der Vorgänge in der Leberzelle wird dadurch erschwert, daß Zucker nicht nur zu dem Zwecke gebildet wird, um an das Blut abgegeben zu werden, sondern offenbar auch intermediär entsteht, wenn Glykogen im Eigenstoffwechsel der Leber verbrannt wird. Ferner muß auch bei der Glykogenbildung aus Eiweiß oder Fett Zucker als Zwischenprodukt auftreten. Bisher nahm man an, daß auch in diesen beiden Fällen der intermediär gebildete Zucker Dextrose sei. Neuerdings aber stellen mehrere Autoren (Embden, Isaac [392]) die Hypothese auf, daß bei diesen Prozessen nicht Dextrose, sondern eine ihr tautomere, besonders reaktionsfähige Enolform gebildet wird. Dextrose soll nach dieser Anschauung nur dann entstehen, wenn Zucker ins Blut abgegeben wird. Sie wäre nur die Transportform, nicht die Stoffwechselform des Zuckers im Organismus. Denn auch in der Muskulatur wird nach neueren Untersuchungen nicht Dextrose, sondern ein Hexosederivat, das Laktazidogen (Hexosephosphorsäure), verbrannt. Wenn sich diese Hypothese bestätigen sollte, bestände auch in chemischer Hinsicht eine Scheidung zwischen Blutzuckerregulation und Kohlehydratstoffwechsel. Nach unserer Ausdrucksweise wäre dann Dextrose der Zucker der Blutzuckerregulation, die Enolform oder das Laktazidogen die Zuckerform des Stoffwechsels.

unterliegt als solche dem Massenwirkungsgesetz. Man nimmt allgemein an, daß die Diastase die Reaktion je nach den sonstigen Bedingungen bald in der einen, bald in der anderen Richtung beschleunigt. In wässeriger Lösung überwiegt unter allen bisher untersuchten Bedingungen die Geschwindigkeit der Hydrolyse so sehr die der Synthese, daß es bisher nicht gelungen ist, eine merkliche Glykogenbildung in vitro zu erzielen. Lesser nimmt daher an, daß in der Leber besondere Mechanismen vorhanden sein müssen, welche jedes neugebildete Glykogenmolekül sofort dem Wirkungsbereich der Diastase entziehen und so den Ablauf der Reaktion auch in der Richtung Dextrose-Glykogen ermöglichen. Soll wiederum umgekehrt Zucker aus Glykogen gebildet werden (sei es für Zwecke der Blutzuckerregulation oder weil die Leber für ihren eigenen Energiebedarf Dextrose verbrennen muß), so geschieht dies in erster Linie dadurch, daß die räumliche Trennung von Diastase und Glykogen zum Teil beseitigt wird, d. h. also der Kontakt zwischen Ferment und Substrat erleichtert wird. Außerdem kann die Hydrolysengeschwindigkeit des Glykogens bei einmal gegebener Kontaktgröße zwischen Diastase und Substrat durch das physikalisch-chemische Milieu der Zelle, vor allem durch die aktuelle Gewebsreaktion und durch Ionenverschiebung reguliert werden. Bang weist besonders noch auf die Bedeutung der Lipoide hin, denen er eine Hemmungswirkung auf den diastatischen Prozeß zuschreibt. Es läßt sich übrigens seinen Versuchen nicht entnehmen, ob sich diese Wirkung gegenüber dem eigentlichen Fermentprozeß geltend macht, oder ob sie auf einer Veränderung des räumlichen Kontakts zwischen Ferment und Substrat beruht.

Nach den eben entwickelten quantitativen Beziehungen zwischen Zuckerspiegel der Leberzelle und Glykogenolyse müßte dann der von Lesser postulierte Mechanismus so funktionieren, daß ein Absinken der Zuckerkonzentration in der Zelle unter 0,1 % eine entsprechende Verbesserung des Kontakts zwischen Diastase und Glykogen automatisch auslöst, ein Anstieg über diesen Wert eine entsprechende Erschwerung dieses Kontaktes mit sich bringt. Der Einfluß der Zuckerkonzentration auf das Tempo des diastatischen Prozesses selbst ist natürlich viel zu gering, um in dieser Hinsicht etwas leisten zu können.

2. Erfolgt die Abgabe von Dextrose aus der Leberzelle in das Blut aber nicht durch Diffusion, sondern durch einen vitalen sekretionsartigen Prozeß, dann entfällt die Notwendigkeit, gleiche Höhe der Zuckerkonzentration in Blut und Leber anzunehmen oder auch nur eine fixe Beziehung zwischen diesen beiden Größen zu postulieren. Die Leberzelle müßte dann die Fähigkeit besitzen, relativ unabhängig von der in ihr herrschenden Konzentration an vorgebildeter Dextrose jeweils die dem adäquaten Reiz des Blutzuckerspiegels entsprechende Zuckermenge an das Blut abzugeben resp. aus demselben aufzunehmen. Der Zuckerspiegel der Leberzelle müßte dann keine Konstante sein. In groben Zügen würde natürlich auch dann eine gewisse Proportionalität zwischen der Größe der Zuckerbildung aus Glykogen und der Zuckerabgabe an das Blut bestehen müssen. Wenn viel Zucker in das Blut abfließt, müßte auch entsprechend mehr Zucker in der Leberzelle neugebildet werden, da sonst der Nachschub ins Stocken käme. Aber die oben präzisierte genaue Einstellung der Glykogenolyse auf den jeweiligen Zuckergehalt der Leberzelle resp. des Blutes wäre dann unnötig. Es zeigt sich also, wie sehr die

ganze Auffassung des Regulationsvorganges von der Entscheidung über die Natur des Prozesses, durch welchen Zucker aus der Leber in das Blut übertritt, abhängt. Nach den Ausführungen über die erste Alternative liegt der Schwerpunkt der Regulation in der genauen Abstimmung von chemischen Prozessen (Glykogenolyse und Glykogensynthese) auf die Höhe des Zuckerspiegels in der Leber resp. im Blut. Die Höhe des Blutzuckers würde dann in gewissem Sinne wirklich der Bilanz aus Zuckerbildung und Zuckertransformation entsprechen, zwar nicht der Bilanz im ganzen Organismus, wohl aber der in der Leberzelle[1]). Nach der zweiten Alternative aber liegt das Geheimnis des Regulationsvorgangs in der besonderen vitalen Fähigkeit der Leberzelle, jeweilig und relativ unabhängig von ihrem eigenen Zuckervorrat, die richtige Menge Dextrose in das Blut zu sezernieren. Ich möchte auf diese prinzipielle Verschiedenheit der Auffassungen über die Natur des Regulationsprozesses, die sich aus den besprochenen beiden Annahmen ergibt, nachdrücklich hinweisen.

Von anderen Vorgängen des Kohlehydratstoffwechsels, die sich in der Leberzelle abspielen und in einem wenn auch entfernteren Zusammenhang mit der Blutzuckerregulation stehen, soll noch kurz auf die Beziehungen zwischen der Bildung von Zucker durch Glykogenabbau und Ersatz des Glykogens auf dem Wege der Zuckerneubildung aus Eiweiß und anderen Stoffen eingegangen werden. Zwischen beiden Prozessen muß irgendein Verhältnis bestehen, wenn auch sicher nicht das der einfachen Proportionalität. Würde immer nur so viel Glykogen neugebildet werden, als für die Zwecke der Blutzuckerregulation verbraucht wird, dann müßte der Glykogenbestand der Leber konstant sein, während er bekanntlich in weiten Grenzen schwankt. Beim gefütterten Tier hängt die Menge des neugebildeten Glykogens in erster Linie von dem im Blutstrom dargebotenen, aus dem Darmkanal resorbierten Material ab. Sowohl verschiedene Zuckerarten als auch Eiweißkörper resp. Abbauprodukte derselben werden zur Zucker- und Glykogenbildung herangezogen. Zufuhr von Fett erzeugt keinen Glykogenansatz, woraus jedoch keine Rückschlüsse auf die Fähigkeit der Leber, Fett in Zucker umzuwandeln, gezogen werden dürfen. Aber auch im Hungerzustande bildet die Leber dauernd Glykogen. Wenn die Glykogenbestände eines Tieres durch Hunger und Strychninkrämpfe soweit als möglich entleert worden sind, findet man einige Zeit später trotz fortdauernder Karenz wieder geringe Glykogenmengen in der Leber, als deren Quelle höchstwahrscheinlich das Körpereiweiß anzusehen ist. Diese Zucker- resp. Glykogenbildung aus den eigenen Eiweißbeständen nimmt aber offenbar zu, wenn die Leber gezwungen ist, viel Dextrose an das Blut abzugeben und daher viel Glykogen zu hydrolysieren, weil sonst ihrer Fähigkeit, den Zuckerspiegel des Blutes in entsprechender Weise aufzufüllen, durch die vollständige Erschöpfung der Glykogendepots sehr rasch ein Ende gesetzt würde. Hierauf dürfte es auch zurückzuführen sein, daß bei hungernden Tieren durch Phloridzin eine starke Zunahme der Eiweißzersetzung hervorgerufen wird. Die beträchtlichen Zuckermengen, die dem Blute des Phloridzintieres durch die Niere entzogen werden, stellen hohe Ansprüche an die Zuckersekretion der Leber. Sie muß daher ihre Glykogenvorräte ergänzen, um nicht insuffizient zu werden, und

[1]) Im Falle des Zutreffens der Enolhypothese wäre dann sogar die Bilanz aus Dextrosebildung und Dextrosetransformation im ganzen Körper für die Höhe des Blutzuckers maßgebend, da ja in anderen Organen keine Dextrose entstehen würde.

zieht hierfür die Eiweißbestände des Organismus heran. Ähnlich dürfte auch die von manchen Autoren beobachtete Steigerung des Eiweißzerfalls bei Adrenalinhungertieren zu deuten sein. Es scheint nun, daß in diesen Fällen die erwähnte Zunahme der Zuckerneubildung aus Eiweiß die Steigerung der Zuckersekretion aus der Leber noch eine Zeitlang überdauert, so daß schließlich mehr Zucker in der Leber entsteht, als für den Zuckernachschub in das Blut gebraucht wird, und der überschüssige Zucker als Glykogen gestappelt werden kann. Wenigstens lassen sich folgende Erfahrungen in diesem Sinne deuten. Ich (393) habe vor längerer Zeit die Beobachtung mitgeteilt, daß Kaninchen, die durch Hunger und Strychnin glykogenfrei gemacht worden waren, bei fortgesetztem mehrtägigem Hungern sehr beträchtliche Glykogenmengen ansetzen, wenn man sie regelmäßig mit Adrenalin injiziert. Einfacher Hunger ohne Adrenalininjektion führt nur zu der bekannten geringen Glykogenaufstapelung. Dieser auffällige Befund, der später, anscheinend ohne Kenntnis meiner Versuche von Kuriyama (394) und Bang (395) bestätigt wurde, kann nur den Adrenalininjektionen resp. deren Folgen zugeschrieben werden. Weiterhin machten Pflüger und Junkersdorf (396) eine ganz analoge Beobachtung mit Phloridzin. In ihren Versuchen wurden Hunde durch Hunger und wiederholte Phloridzininjektionen glykogenfrei gemacht. Wurden die Tiere wenige Stunden nach der letzten Injektion getötet, so enthielt die Leber nur wenig Glykogen. Ließen sie aber zwischen der letzten Phloridzingabe und dem Tode längere Zeit (24 Stunden) verstreichen, so ergab die Analyse die Ansammlung von recht beträchtlichen Glykogenmassen, die jedenfalls viel größer waren als die der ohne Phloridzinbehandlung hungernden Kontrolltiere. In diesen Versuchen ist also das Phloridzin die Ursache der Glykogenmehrbildung. Nun ist die Wirkungsweise von Phloridzin und Adrenalin im ganzen eine grundverschiedene, gemeinsam ist aber beiden die gesteigerte Glykogenolyse resp. Zuckersekretion der Leber. Es muß also eine Verknüpfung zwischen vermehrter Zuckerbildung aus Glykogen und Glykogenneubildung aus Eiweiß in dem soeben angegebenen Sinne angenommen werden.

Die Zuckerresorption der Zellen und Gewebe. — Die Zellen resorbieren den Zucker wahrscheinlich nicht direkt aus dem Blut, sondern aus der Gewebslymphe. Nach den Ausführungen des ersten Kapitels stimmt aber die Zuckerkonzentration der letzteren mit der des Blutes überein, weshalb im folgenden der Einfachheit halber immer von Zuckerresorption aus dem Blute gesprochen wird. Die Geschwindigkeit, mit welcher die einzelnen Gewebe dem Blute Traubenzucker entnehmen, wird durch eine Reihe von Faktoren bestimmt, von denen uns bisher nur ein Teil bekannt ist. Unsere Kenntnis hierüber basiert auf verschiedenartigen Versuchsanordnungen. In erster Reihe stehen die Befunde, die man beim Studium des Zuckerverbrauchs isolierter Organe gewonnen hat. Wertvolle Anhaltspunkte bietet ferner der Verlauf der Blutzuckerkurve nach alimentärer Zuckerzufuhr; doch ist hier zu berücksichtigen, daß die Zuckerentlastung des Blutes nicht allein von der Geschwindigkeit der Zuckerresorption durch die Zellen abhängt, sondern auch das gleichzeitige Verhalten der Zuckerausschüttung aus der Leber eine wichtige, freilich nicht immer klar erkennbare Rolle spielt. Man kann die diesbezüglichen Erfahrungen in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Die Zuckeraufnahme durch die Gewebe erfolgt nicht nach einfachen physikalisch-chemischen Gesetzen, sondern muß als vitaler, d. h. in seinen Triebkräften uns vorläufig noch unverständlicher Resorptionsvorgang aufgefaßt werden, wie schon aus der ganz verschiedenen Höhe des Zuckergehaltes der einzelnen Organe beim ungefütterten Organismus hervorgeht. Nach Zuckerzufuhr, z. B. in Form von intravenösen Injektionen beteiligen sich die einzelnen Gewebe gleichfalls in sehr differentem Ausmaß an der Aufstapelung der überschüssigen Glukose. Manche Organe, z. B. die Leber, können dabei Zucker in einer Konzentration speichern, die die des Blutes übertrifft.

2. Die Zuckerentnahme aus dem Blute ist nicht an normo- oder hyperglykämische Werte gebunden, sondern geht auch bei hypoglykämischer Beschaffenheit des Blutes noch vonstatten. Es wäre sonst nicht zu verstehen, wie bei ungenügender oder fehlender Zuckerabgabe aus der Leber (z. B: nach deren Exstirpation) das Blutzuckerniveau zu den beobachteten tiefen Werten absinken könnte, da ein Abbau des Zuckers im Blute oder Ausscheidung durch den Harn zur Erklärung nicht herangezogen werden kann.

3. Wenn auch die Entnahme bei hypoglykämischen Werten noch möglich ist, so wird das Tempo derselben doch sicher durch Zunahme der Zuckerkonzentration im Blute stark beschleunigt, wie aus der raschen Entlastung des Blutes nach Zuckerinfusionen geschlossen werden muß. Würde man gleiche Geschwindigkeit der Entnahme schon für die Norm annehmen, so käme man zu ganz unmöglichen Werten für die Intensität der normalen Zuckerströmung. Am isolierten quergestreiften Muskel konnte allerdings Landsberg (397) keine Abhängigkeit der Größe der Zuckerresorption von der Konzentration der zuströmenden Lösung feststellen. Am isolierten Herzen scheint dies jedoch der Fall zu sein, wie aus den gasanalytischen Untersuchungen von Evans (389) erschlossen werden kann.

4. Die Geschwindigkeit, mit welcher die Gewebe Zucker dem Blute entnehmen, hängt nicht nur von der jeweiligen Zuckerkonzentration in letzterem ab, sondern auch, und zwar in sehr wesentlichem Grade, von Bedingungen, die in den Zellen selbst gelegen sind. Eine solche Bedingung scheint unter anderem die Größe des jeweiligen Zuckerverbrauchs in der Zelle zu sein. Zumindestens läßt sich dies für die Muskulatur (Herz- und Skelettmuskel) aus folgenden Tatsachen erschließen.

a) Nach erschöpfender Muskelarbeit, die jedenfalls mit erhöhtem Zuckerverbrauch einhergeht, wird auch beim normalen Tier oder Menschen meistens eine mäßige Hypoglykämie beobachtet (81—83). Die mit der Arbeit verbundenen resp. ihr unmittelbar folgenden chemischen Prozesse müssen also irgendwie das Resorptionsvermögen der Muskeln für Zucker derart vermehren, daß die Zunahme der Zuckerresorption zeitweilig durch entsprechende Steigerung des Zuckernachschubs aus der Leber nicht völlig ausgeglichen werden kann.

b) Im gleichen Sinne läßt sich auch die von Bürger (83), von Allen (111) und Wishart sowie von Staub (107) festgestellte Erscheinung verwerten, daß die Hyperglykämie nach Zuckerinfusionen rascher abklingt, wenn gleichzeitig Muskelarbeit geleistet wird.

c) Schließlich unterstützen auch Erfahrungen am isolierten Herzen diese Annahme. Das isolierte Herz von Säugetieren, welches mit zuckerhaltiger

Lösung durchströmt wird, entnimmt der letzteren in der Zeiteinheit mehr Glukose, wenn es — sei es infolge Steigerung des Gegendrucks, sei es durch Zunahme der Pulsfrequenz nach Adrenalinzusatz — eine größere Arbeit zu bewältigen hat.

5. Die Versuche über die Zuckeraufnahme des isolierten Herzens lassen noch einige weitere Tatachen, die für das in Rede stehende Problem in Betracht kommen, feststellen. Der Glykogengehalt übt keinen Einfluß auf das Tempo der Zuckerresorption aus. In Versuchen von Loewi und Wesselko (399) nahmen Herzen mit nur spurweisem Glykogenbestand etwa ebensoviel Zucker auf wie glykogenhaltige. Dagegen spielt die Reaktion der Durchströmungsflüssigkeit eine wichtige Rolle. Verschiebung derselben nach der sauren Seite hin vermindert die Zuckeraufnahme, Verschiebung nach der alkalischen Seite erhöht dieselbe (400). Da ganz allgemein glykolytische Prozesse (im Blut usw.) durch Zunahme der H-Ionenkonzentration gehemmt werden, ist möglicherweise diese Herabsetzung der Zuckeraufnahme auf eine primäre Schädigung des Zuckerabbaus in der Herzmuskelzelle zu beziehen, nachdem, wie oben besprochen, Zunahme des Zuckerabbaus die Zuckeravidität des Muskels erhöht. Doch könnte es sich auch um eine primäre Veränderung der Membrandurchlässigkeit der Zelle durch Säure handeln. — Auch die Ionenlage dürfte für die Zuckerresorption von Bedeutung sein. Ihr Einfluß konnte bisher aber nur bei von vornherein pathologischem Zuckeraustausch studiert werden, wie z. B. bei den Herzen adrenalinvergifteter Tiere, deren Zuckeraufnahme mit steigender Kalikonzentration der Durchströmungsflüssigkeit zunimmt (Löwi und Wesselko). Möglicherweise beeinflußt auch das Phosphation die Zuckeravidität der Zellen, da Elias einen geringeren Anstieg der alimentären Blutzuckerkurve fand, wenn er gleichzeitig Phosphatlösungen injizierte.

6. Die intakte Funktion des innersekretorischen Apparates ist jedenfalls von großer Bedeutung für den normalen Ablauf der Zuckeraufnahme. Die Zuckeravidität der Zellen ist offenbar durch Hormone beeinflußbar und verändert sich, wenn der Gehalt des Blutes oder der Organe an den Inkreten der einzelnen Blutdrüsen von der Norm abweicht, Belege hierfür bietet Kapitel IV. Hier sei nur erwähnt, daß sowohl nach Schilddrüsen- (401) als nach Pankreasexstirpation (402) als auch nach vorhergehenden Adrenalininjektionen (399) das isolierte, überlebende Herz ein vermindertes Zuckerresorptionsvermögen zeigt.

Wie bei der Zuckerabgabe aus der Leber der Vorgang der eigentlichen Abgabe ins Blut mit den Prozessen der Zuckerneubildung eng verknüpft erscheint, so finden wir auch auf der Aufnahmeseite eine innige Verbindung des eigentlichen Resorptionsvorgangs mit zuckertransformierenden Prozessen. Daß der Glykogengehalt der Leber und Muskeln nach Zuckerzufuhr ansteigt, ist längst bekannt. Da Zuckerzufuhr primär Hyperglykämie, sekundär Zunahme des Gewebszuckers nach sich zieht, ergibt sich hieraus, daß das Anwachsen der Zuckerkonzentration in den Geweben einen Reiz auf die Zellen zum Glykogenaufbau ausübt (Aufbaureiz [386]). Weiterhin ist aus den Untersuchungen der Schule von Zuntz gleichfalls lange bekannt, daß enterale oder parenterale Einverleibung von Zucker einen Anstieg des respiratorischen Quotienten zur Folge hat, was wenigstens von der Mehrzahl der Autoren auf vermehrte Zucker-

verbrennung bezogen wird [1]). Das will also wieder besagen, daß die Zunahme der Zuckerkonzentration in den Geweben gleichsam auch einen Abbaureiz mit sich bringt. Es liegt nahe, die Bedeutung dieser beiden Vorgänge darin zu sehen, daß sie Zucker fortschaffen, dadurch die Konzentration des Gewebszuckers vermindern und so gleichsam Platz für eine neuerliche Aufnahme von Dextrose bereiten, daher die Entlastung des Blutes von überschüssigem Zucker begünstigen. Ein näheres Eingehen auf das zeitliche und sonstige Verhalten dieser Prozesse läßt eine solche Deutung aber zweifelhaft erscheinen. Es ist nämlich nicht wahrscheinlich, daß sie in der angedeuteten Beziehung viel für die Zuckerentlastung des Blutes zu leisten vermögen. Die Gewebsanalysen nach Zuckerinfusionen deuten vielmehr darauf hin, daß die unmittelbare Entlastung des Blutes nach alimentärer Zuckerzufuhr vorzugsweise einem anderen Faktor, nämlich dem Aufsauge- und Stapelungsvermögen der Gewebe für Glukose zuzuschreiben ist. Es zeigt sich nämlich, daß insbesondere nach intravenöser Zuckerinfusion ganz gewaltige Mengen von Glukose als solche in den einzelnen Organen gleichsam salzartig gestapelt werden. Die Konzentration des Zuckers in den Organen kann dabei sogar die gleichzeitige des Blutes überschreiten. Andererseits geht bereits aus älteren Untersuchungen hervor, daß die Glykogenbildung nach Zuckerzufuhr ein sehr langsam arbeitender Prozeß ist. Külz (403), Hergenhahn (404), Prausnitz (405) und Ott (406) fanden das Maximum der Glykogenzunahme in der Leber nach stomachaler Zuckerzufuhr erst nach 12—20 Stunden. Auch neuere Untersuchungen von Bang (8) sowie von Fischer und Wishart (22) sprechen für einen langsamen Verlauf der Glykogensynthese. Die Blutzuckerkurve zeigt aber, daß das normale Niveau lange schon wieder erreicht ist, bevor nennenswerte Zuckermengen aus den Geweben durch Glykogenbildung fortgeschafft sein können. Für die momentane Entlastung des Blutes von Zuckerüberschüssen kann also dieser Prozeß von keiner wesentlichen Bedeutung sein.

Auch die Mehrverbrennung von Zucker, welche durch Kohlehydratzufuhr ausgelöst wird, kann die unmittelbare Entlastung des Blutes von dem Überschuß an Dextrose nur in geringem Grade erleichtern. Sie setzt bei normal ernährten Menschen nach Zufuhr per os zwar bereits innerhalb der ersten halben Stunde ein (Johannson [407], Durig, Brezina und Toegel [408]), erreicht aber ihr Maximum erst nach ca. zwei Stunden und ist erst nach 4—6 Stunden beendet. Schon aus den zeitlichen Verhältnissen geht also hervor, daß sie für die Entfernung der Zuckerüberschüsse aus dem Blute nicht allzuviel leisten kann, da ja in der zweiten Stunde, also zu der Zeit, wo die Zuckerverbrennung erst ihren Höhepunkt erreicht, bereits der ganze überzählige Zucker das Blut verlassen hat. Zu der gleichen Anschauung kommt man, wenn man untersucht, wieviel von dem zugeführten Zucker innerhalb der ersten zwei Stunden nach

---

[1]) Der Anstieg des respiratorischen Quotienten nach Genuß von Kohlehydraten wird nicht von allen Autoren dahin gedeutet, daß mehr Zucker verbrannt wird, daß also die resorbierte Glukose eine äquivalente Menge Fett aus der Verbrennung verdrängt. Manche sehen in der „Oxydationsreaktion" den Ausdruck der Umwandlung des Zuckers in Fett, andere erklären sie durch Einschränkung einer als kontinuierlich angenommenen Zuckerbildung aus Fett u. dgl. m. Unsere Art der Betrachtung ist von der speziellen Deutung dieses Vorganges unabhängig. Uns kommt es lediglich darauf an, daß die Menge der Dextrose in den Geweben vermindert wird, was durch alle diese Prozesse erreicht wird.

der Zufuhr verbrannt werden kann. Nach den Berechnungen, die verschiedene Autoren auf Grund gasanalytischer Daten hierüber angestellt haben, dürften in dieser Zeit ca. 10—15% der einverleibten Zuckermenge der Oxydation anheim fallen. Dazu kommt noch, daß die Oxydationsreaktion gelegentlich unter ganz physiologischen Verhältnissen ausbleiben kann, z. B. bei Menschen, die durch kohlehydratfreie Kost und Muskelarbeit ihren Glykogenbestand stark vermindert haben. In diesem Falle steigt der respiratorische Quotient nach stomachaler Zufuhr von Zucker entweder überhaupt nicht oder nur in sehr geringem Grade an (Johannson), nach intravenöser Zuckerinfusion tritt die Reaktion verspätet, nämlich erst in der zweiten Stunde ein (Bernstein und Falta). Zwar verläuft unter diesen Umständen auch die Entlastung des Blutes von überschüssigem Zucker etwas langsamer als sonst, doch ist es zweifelhaft, ob selbst diese geringe Verzögerung auf den Fortfall der Oxydationsreaktion zu beziehen ist. Sie könnte ebensogut durch Erschwerung der Glykogenbildung (Barrenscheen) oder durch direkte Schädigung des Zuckerresorptionsvermögens der Zelle, etwa durch eine Veränderung ihrer Membrandurchlässigkeit als Folge der Hungerazidose bedingt sein. Aus diesen Gründen wird man also der Behauptung von Bernstein und Falta, daß die Zuckeroxydation der wichtigste Faktor der Blutzuckerregulation sei, schwerlich zustimmen können.

Es kann sonach nicht zweifelhaft sein, daß die rasche Abwanderung des von außen zugeführten Zuckers aus dem Blute in erster Linie der Fähigkeit der verschiedenen Gewebe zuzuschreiben ist, bei übernormalem Stande des Blutzuckerspiegels Zucker mit vermehrter Geschwindigkeit zu resorbieren und durch eine Zeit hindurch salzartig aufzustapeln. Der Prozeß der Glykogenbildung kann für die primäre Entlastung des Blutes nicht viel leisten, weil er zu langsam arbeitet und das gleiche gilt für die sogenannte Oxydationsreaktion [1], für welche überdies noch in Betracht kommt, daß sie nur eine relativ kleine Menge des zugeführten Zuckers zerstört und daß sie keine obligate Folge der Zuckeraufnahme ist. Dennoch wäre es verfehlt. diesen Prozessen jede Bedeutung für den Vorgang der exogenen Regulation abzusprechen. Durch beide wird Dextrose als solche fortgeschafft, der Zuckerspiegel der Gewebe also erniedrigt. Es ist schon aus Gründen der Gewebsisotonie nicht wahrscheinlich, daß die Organe längere Zeit hindurch derart hohe Zuckerkonzentrationen, wie sie nach Zuckerinfusion gefunden werden, ertragen könnten. Es liegt aber außerdem die Annahme nahe, daß der zeitweilig in den Geweben deponierte Zucker nach einiger Zeit wieder in das Blut zurückfließen und damit das erreichte Blutzuckergleichgewicht stören würde, wenn er nicht durch die erwähnten Stoffwechselprozesse in eine andere Form übergeführt würde. Eine solche Vermutung wird gestützt durch die Analogie mit den Verhältnissen bei Kochsalzzufuhr. Wenn man einem (kochsalzreichen) Organismus Kochsalz zuführt, so wandert zunächst auch der größere Teil des Salzes in die Gewebe ab. Der Kochsalzspiegel des Blutes kehrt jedoch nicht völlig zum Ausgangsniveau zurück, hält sich vielmehr durch längere Zeit in mäßiger Höhe über demselben, weil offenbar aus den temporär angelegten Salzdepots der Gewebe allmählich

[1]) Dagegen ist es möglich, daß durch die Oxydationsreaktion die Zuckeravidität der Organe vermehrt wird. Vgl. das auf S. 428 über die Steigerung der Zuckerresorption durch Prozesse mit erhöhtem Zuckerabbau Gesagte.

das Kochsalz wieder ins Blut zurückströmt und hierauf durch die Niere ausgeschieden wird. Erst wenn der größte Teil des verfütterten Kochsalzes den Körper wieder verlassen hat (ca. nach 24 Stunden), nimmt auch der Kochsalzspiegel des Blutes wieder sein normales Niveau ein (v. Monakow). Bei Zufuhr von Glukose ist ein ähnlicher Vorgang wenigstens angedeutet. Henriques und Ege (36) fanden nach Zuckerinfusion die Zuckerkonzentration des Venenblutes bisweilen etwas höher als die des arteriellen, so daß man annehmen kann, daß geringe Mengen der in den Geweben deponierten Dextrose wieder in das Blut zurückzuwandern beginnen. Durch die erwähnten Stoffwechselprozesse, durch welche Dextrose als solche beseitigt wird, ist also die Blutzuckerregulation in bedeutendem Vorteile gegenüber der Kochsalzregulation des Blutes. Diesem Umstande dürfte es zu verdanken sein, daß nach Zuckerzufuhr sich der Zuckerspiegel des Blutes viel rascher auf die Norm einstellt als der Kochsalzspiegel nach Kochsalzzufuhr. Gibt man einem Menschen 10 g Kochsalz, so dauert es, wie erwähnt, beinahe 24 Stunden, bis die Ausgangskonzentration des Blutes an Kochsalz wieder hergestellt ist. 10 g Kochsalz ist ungefähr der dritte Teil der gesamten, in der Blutmasse des Menschen enthaltenen Kochsalzmenge. Dagegen ist nach Zufuhr von 100 g Glukose, d. i. etwa das 20fache der in der gesamten Blutmenge enthaltenen Glukose, das normale Blutzuckerniveau bereits innerhalb 1—2 Stunden wieder erreicht.

Die in dieser Darstellung getrennt besprochenen Prozesse des Zuckerzuflusses in das Blut und Zuckerabflusses aus demselben haben für die Zwecke der Regulation verschiedene Bedeutung, je nachdem es sich um die endogene oder exogene Regulation handelt. Der richtige Ablauf der endogenen Regulation, die Wahrung des artcharakteristischen Blutzuckerniveaus unter wechselnden Bedingungen, hängt so gut wie ausschließlich davon ab, daß der Zuckerzufluß ordnungsgemäß funktioniert, daß also die Leber ihre Zuckerausschüttung dem jeweiligen Stande des Blutzuckerspiegels (dem adäquaten Reiz) in richtiger Weise anpaßt. Hier liegt der Angelpunkt des ganzen Regulationsprozesses. Durch die spezifischen Fähigkeiten der Organe zur Zuckerresorption könnte der Bestand des normalen Blutzuckerniveaus nicht garantiert werden, weil die Zellen nicht darauf abgestimmt sind, nur denjenigen Teil des Zuckers aus dem Blute zu entnehmen, der oberhalb des normalen Spiegels gelegen ist, vielmehr ihre Zuckeraufnahme auch bei subnormalem Blutzuckerniveau noch fortsetzen. Solange die Zuckerausschüttung der Leber regulationsgemäß arbeitet, ist das Tempo, in welchem die Gewebe den Zucker aufsaugen, für den Erfolg der endogenen Regulation gleichgültig. Von diesem Tempo hängt die Geschwindigkeit ab, mit der der Zucker aus dem Blute abwandert, d. h. also die Intensität der Zuckerströmung. Die Leber aber vermag sich, soweit nicht extreme Fälle in Betracht kommen, sehr verschiedenen Intensitäten dieser Strömung anzupassen.

Anders bei der exogenen Regulation. Hier kommt es besonders auf die Vorgänge auf der Abflußseite an. Von dem Resorptionsvermögen der verschiedenen Organe (inkl. der Leber) hängt sehr wesentlich die Geschwindigkeit ab, mit welcher die Entlastung des Blutes von Zuckerüberschüssen erfolgt und damit die Form und Dauer der glykämischen Reaktion. Aber auch das Verhalten

der Zuflußseite spielt bei der exogenen Regulation eine wichtige Rolle. Damit die alimentäre Hyperglykämie möglichst rasch abklingt, müssen die Gewebe nicht nur den Extrazucker in beschleunigtem Tempo an sich reißen, die Leber muß gleichzeitig ihre Zuckerausschüttung möglichst eindämmen. Beweise dafür, daß sie sich tatsächlich so verhält, wurden bereits angeführt. Die Leber ist also für die exogene Regulation in doppelter Hinsicht bedeutsam, als zuckerresorbierendes und als zuckersezernierendes Organ. Diese Erkenntnis ist wichtig für das Verständnis der Störungen der exogenen Regulation, ebenso für die Einschätzung der sogenannten Prüfung auf Zuckertoleranz. Bereits im ersten Kapitel wurde erwähnt, daß die Bestimmung der Assimilationsgrenze für Zucker nichts weiter ist als eine Funktionsprüfung der exogenen Regulation und daß man nicht berechtigt ist, sie als Funktionsprüfung irgendeines bestimmten Stoffwechselprozesses anzusehen. Denn der Ablauf der exogenen Regulation hängt, wie eben auseinandergesetzt wurde, ausschließlich von der Geschwindigkeit, mit der die Organe Zucker aus dem Blut resorbieren und von dem richtigen Verhalten der Zuckersekretion der Leber ab, beides Vorgänge, bei denen Stoffwechselprozesse nur eine sekundäre Rolle spielen. Ein pathologischer Ausfall der Zuckerbelastungsprobe kann daher nur auf falscher Einstellung eines der beiden genannten Vorgänge beruhen, was im Einzelfalle untersucht werden muß. Die Prüfung der Zuckertoleranz ist aber von vornherein auch nicht ausschließlich als Funktionsprüfung der Leber[1]) zu betrachten. A priori ist zum mindesten nicht auszuschließen, daß es pathologische Formen der alimentären Blutzuckerkurve gibt, bei welchen die Leber sich in den beiden erwähnten Beziehungen (Sekretion und Resorption) richtig verhält und der abnorme Ablauf der glykämischen Reaktion lediglich einer veränderten Zuckeravidität der übrigen Organe zuzuschreiben ist.

Aus dem Gesagten ergibt sich eigentlich von selbst, warum der Blutzuckerspiegel bei ganz verschiedenem Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels seine Höhe beibehält und daher kein Maßstab für die Größe der Zuckerverbrennung oder Zuckerbildung im Organismus sein kann. Die Größe der Zuckerverbrennung in den Organen, insbesondere in den Muskeln hat wohl einen gewissen Einfluß auf die Geschwindigkeit der Zuckerresorption; für die Höhe des endogenen Blutzuckers ist sie aber deswegen belanglos, weil die Leber die Fähigkeit hat, sich sehr verschiedenen Geschwindigkeiten des Zuckerabflusses anzupassen. Man könnte höchstens sagen, daß die endogene Regulation durch Zunahme der Kohlehydratverbrennung in den Muskeln etwas stärker angespannt wird, weil sie der vermehrten Abwanderung des Zuckers aus dem Blute durch vermehrten Nachschub entsprechen muß. Was die Zuckerbildung betrifft, so kommt für die Regulation nur jener Teil derselben in Betracht, der sich in der Leber vollzieht. Die Zuckerabgabe der letzteren hängt jedoch nicht von der Menge des in ihr gebildeten Zuckers ab, sondern ausschließlich von dem Bedürfnis des Blutes nach Zuckernachschub. Entsteht mehr Zucker in der Leber, als ins Blut abgegeben werden muß, so wird der Überschuß anderweitig, hauptsächlich durch Umwandlung in Glykogen beseitigt und

[1]) Dies schon deshalb nicht, weil die betreffenden Funktionen der Leber — Dextrosesekretion resp. -resorption — durch andere Organe (Blutdrüsen, Nervensystem) modifiziert werden können, daher auch vom Zustande dieser Organe abhängig sind.

so vor dem Abfluß ins Blut geschützt. Auf diesem letzteren Umstand beruht es auch, daß der Dextrosegehalt des Blutes nach Zufuhr von ausgesprochenen Zucker- und Glykogenbildnern wie Lävulose oder Eiweiß nicht ansteigt. Man darf daher auch nicht, wie das gelegentlich geschehen ist, aus einer Hyperglykämie, die nach Zufuhr einer bestimmten Substanz beobachtet wird, auf den Übergang dieser letzteren in Dextrose schließen. Dies auch dann nicht, wenn die verfütterte Substanz aus chemischen Gründen als Muttersubstanz für Dextrose in Betracht kommt. Jede Hyperglykämie muß vielmehr als Zeichen einer Regulationsstörung aufgefaßt werden. Vergleiche z. B. die Hyperglykämie nach Brenztraubensäure. Obwohl eine Umwandlung dieser Substanz in Dextrose aus anderen Gründen wahrscheinlich ist, hat die durch sie hervorgerufene Hyperglykämie damit nichts zu tun, sondern beruht ausschließlich auf der sympathikomimetischen Wirkung der Ketonsäure (Fröhlich und Pollak).

Wie der Blutzucker vom Kohlehydratstoffwechsel der Organe, so ist auch umgekehrt der letztere von der Höhe des Blutzuckerspiegels und von der Zuckeraufnahme aus dem Blut weitgehend unabhängig. Auch ohne Zuckerzufuhr sind die Gewebe imstande, ihre Kohlehydratbestände in vollkommen normaler, dem Energiebedarf genau angepaßter Weise abzubauen, wie das die Versuche an Herzen, die mit zuckerfreien Lösungen durchströmt wurden (399), oder am isolierten zirkulationslosen Muskel (Parnas [49]) gezeigt haben. Trotz der hohen Zuckerkonzentration des Blutes läuft andererseits im Pankreasdiabetes die Kohlehydratverbrennung in der Muskulatur geradeso ab wie in der Norm. Die Zunahme der Zuckerverbrennung, die als Folge der alimentären Hyperglykämie eintritt, ist der einzige, bisher bekannte Fall einer direkten Abhängigkeit des Kohlehydratabbaues vom Blutzuckerniveau.

3. Die an der Blutzuckerregulation beteiligten Organe.

Das Ergebnis der im zweiten Kapitel wiedergegebenen Untersuchungen läßt sich kurz dahin zusammenfassen, daß die Blutzuckerregulation von 3 Organsystemen aus gestört werden kann: Nervensystem, innersekretorisches System und Leber. Ferner läßt sich sagen, daß diese Störungen zwar nicht ausschließlich, aber doch zum größten Teile durch Veränderungen der zuckersekretorischen Funktion der Leber erklärt werden können. Das wurde für Nervensystem und Leber bereits bewiesen und soll im folgenden Kapitel noch, soweit möglich, für den Blutdrüsenapparat erhärtet werden. Man kann also annehmen, daß auch unter physiologischen Verhältnissen Beziehungen zwischen der Zuckerausschüttung aus der Leber und dem Nervensystem bzw. innersekretorischen Apparat bestehen müssen. Es frägt sich nur, inwieweit der Schluß berechtigt ist, daß beide Systeme notwendige und integrierende Bestandteile der normalen Blutzuckerregulation sind. Manche Autoren stehen auf diesem Standpunkt. Nach ihrer Auffassung liegt im Zentralnervensystem ein kompliziert gebauter Regulationsapparat, der die Zuckerabgabe der Leber teils direkt, teils indirekt durch entsprechende Veränderung der Blutdrüsentätigkeit (Pankreas, Nebennieren) derart reguliert, daß sie die Aufrechterhaltung des normalen Blutzuckerspiegels gewährleistet. Eine solche Theorie wurde schon vor längerer Zeit von Chauveau und Kaufmann (409) aufgestellt. Neuerdings haben Dresel und Levy (146) eine ähnliche, in den anatomischen Details jedoch modifizierte Hypothese

ausgesprochen (vgl. S. 378). Da der adäquate Reiz für die Zuckersekretion der Leber nur in der Höhe des Blutzuckerspiegels gelegen sein kann, müßte man dann annehmen, daß der postulierte Regulationsapparat im Gehirn auf diesen Reiz (und nur auf diesen) eingestellt ist, ganz ähnlich wie das Wärmezentrum im Hirnstamm für den Reiz der Bluttemperatur empfindlich ist. Die Annahme, daß die normale Blutzuckerregulation an die Tätigkeit gewisser Hirnzentren gebunden ist und ohne dieselbe nicht entsprechend funktionieren kann, scheint mir jedoch aus den Erfahrungen über die vom Zentralnervensystem ausgelösten Blutzuckeranomalien nicht mit Sicherheit hervorzugehen. Die hierher gehörenden Versuche laufen fast durchwegs auf Reizung bestimmter Hirnpartien hinaus. Für die in Rede stehende Frage sind aber gerade Reizungsversuche wenig zu verwerten; nur Ausschaltungsversuche können dieselbe eindeutig beantworten. Ist doch auch die Herzaktion durch Reizung der Vagi und Sympathici sehr deutlich beeinflußbar; trotzdem ermöglicht die Automatie des Herzens die Aufrechterhaltung einer normalen rhythmischen Herzaktion auch nach Ausschaltung aller extrakardialen Nerven. Ganz ähnlich könnte die Zuckerabgabe der Leber zwar durch Nerven beeinflußbar sein, trotzdem aber auch unabhängig vom Nervensystem noch regulationsgemäß vor sich gehen können. Zur Entscheidung der Frage, inwieweit das Nervensystem ein obligater Bestandteil der Blutzuckerregulation ist, muß man untersuchen, wie sich die letztere nach Ausschaltung der verschiedenen nervösen Apparate verhält. Systematische Untersuchungen dieser Art liegen zwar bisher nicht vor, doch findet man in der Literatur verstreut genügend viel Angaben, um diese Frage beantworten zu können. Sie sollen hier kurz zusammengestellt werden.

Abtragung der Großhirnhemisphären beim Kaninchen beeinflußt den Blutzuckerspiegel nicht (Morita [136]). Durchtrennung des Rückenmarks dicht unterhalb des Bulbus bewirkt nach Versuchen von Cl. Bernard sowie von Chauveau und Kaufmann (410) zwar eine vorübergehende, offenbar durch Reizung glykosekretorischer Fasern bedingte Hyperglykämie, nach deren Abklingen stellt sich jedoch der Blutzucker auf normale Werte ein.

In einem gewissen Gegensatze dazu stehen dann allerdings die von denselben Autoren erhobenen Befunde nach Durchschneidung des Rückenmarks zwischen 4. Zervikal- und 6. Dorsalsegment. Diese bedingt nämlich bei Hunden nach vorübergehender Reizungshyperglykämie ein Absinken des Blutzuckers auf subnormale Werte von allerdings nur sehr mäßiger Tiefe (0,07 %—0,08 % gegenüber 0,1 % der Norm). In einer neueren Untersuchung bestätigen Falta und Priestley (222) (gleichfalls beim Hunde) das Absinken des Blutzuckers nach Halsmarkdurchschneidung. Kaufmann bezieht diese Erscheinung auf Ausschaltung eines im Halsmark gelegenen Zentrums, welches die Zuckersekretion der Leber steigern, die Tätigkeit des Pankreas hemmen soll. Es ist aber viel plausibler, die entstandene Hypoglykämie durch die Schockwirkung und die mit ihr zusammenhängenden Veränderungen in der Durchblutung der Leber zu erklären, eine Ansicht, die schon Cl. Bernard geäußert hat und der auch Pflüger beitritt. Diese Annahme findet ihre Bekräftigung in Experimenten am *Kaninchen*, welche Freund und Schlagintweit (412), sowie Freund *und* Marchand (411) ausgeführt haben. Bei Durchschneidung des Rückenmarks in den verschiedensten Hals- und Brustsegmenten verzeichnen diese

Autoren am 2.—4. Tage nach der Operation, also nach Abklingen der Schockwirkung, durchaus normale Blutzuckerwerte.

Auch Durchschneidung der das Zentralnervensystem mit den „Erfolgsorganen" (Leber, Pankreas, Nebennieren) verbindenden Nerven läßt den Blutzucker unbeeinflußt. Wie aus den Protokollen aller Autoren, die den Blutzucker splanchnikotomierter Tiere untersucht haben, zu ersehen ist, geht dieser Eingriff ohne konsekutive Blutzuckerveränderung einher. Ebenso bleibt der Blutzucker nach Versuchen von Freund normal, wenn die Nerven im Leberstiel durchtrennt werden, desgleichen nach Durchschneidung der Vagi (Freund und Marchand). Am elegantesten läßt sich aber die Fähigkeit des Organismus, den Blutzucker auch ohne Mithilfe des Nervensystems konstant und auf normaler Höhe zu erhalten, mittels des Ergotoxinversuches demonstrieren. Schon aus den Angaben von Miculicich geht hervor, daß Ergotoxin den normalen Blutzucker nicht alteriert. Ich (251) habe mich dann durch Anlegung von Blutzuckerserien beim Kaninchen davon überzeugt, daß die Blutzuckerkurve des hungernden Tieres unter Ergotoxinwirkung genau so verläuft wie in der Norm. Obwohl also der Einfluß des hier allein in Betracht kommenden sympathischen Nervensystems auf die Leber durch Ergotoxin völlig ausgeschaltet ist, vollzieht sich die Zuckersekretion der letzteren in ganz normaler, regulationsgemäßer Weise. Dies auch dann, wenn an den Zuckernachschub durch gleichzeitige Phloridzinvergiftung besonders hohe Ansprüche gestellt werden.

Der Blutzucker verhält sich in dieser Beziehung ganz ähnlich wie der Blutdruck. Auch dieser steht bekanntlich in der Norm unter dem Einfluß des sympathischen Nervensystems. Durchschneidung des Rückenmarks oder der Splanchnizi hat auch beim Blutdruck zunächst Senkung zur Folge. Nach einiger Zeit nimmt aber der Druck infolge Ausbildung eines peripheren Tonus wieder normale Werte an. Wird dagegen das zentrale Nervensystem durch Ergotoxin gleichsam reizlos abgeschaltet, so sinkt der Blutdruck überhaupt nicht, sondern bleibt nach kurz vorübergehender Steigerung auf normaler Höhe.

Auch die exogene Regulation scheint der Mitwirkung des Nervensystems nicht zu bedürfen. Freund (163) sah nach Durchschneidung der Nerven im Leberstiel die Blutzuckerkurve des Kaninchens nach intravenöser Glukoseinfusion genau so ablaufen wie in der Norm.

Aus den soeben geschilderten Tatsachen geht also mit Sicherheit hervor, daß das Nervensystem kein obligater Bestandteil des Regulationsapparates ist. Dadurch entsteht aber die neue Frage, welche physiologische Bedeutung den zahlreichen Einflußmöglichkeiten, die dem Nervensystem zweifellos auf die Blutzuckerregulation resp. Zuckersekretion der Leber zukommen, beizumessen ist. Diese Frage läßt sich nur vermutungsweise beantworten. Daß die Zentren im Hirnstamm und Bulbus lediglich eine Sicherungsvorkehrung sind, die die periphere Regulation zu unterstützen hätte, ist denkbar. Besser begründet scheint die Annahme, daß die von den nervösen Zentren ausgehenden Einflüsse auf die Zuckerabgabe der Leber nicht so sehr der Wahrung eines konstanten Blutzuckerspiegels von normaler Höhe dienen, als vielmehr vorübergehenden, physiologisch zweckmäßigen Durchbrechungen dieser Konstanz. Solche Durchbrechungen kennen wir unter durchaus physiologischen Bedingungen. Ich verweise auf die im ersten Stadium stärkerer Muskelarbeit von vielen Autoren beobachtete Hyperglykämie oder auf die mit psychischer Erregung verbundene Blutzuckersteigerung. Das Zweckmäßige dieser Vorgänge dürfte darin liegen,

daß die bei solchen Anlässen in raschem Verbrauch befindlichen Kohlehydratvorräte der Muskulatur bei höherem Blutzuckerniveau schneller ersetzt werden können, da sich gezeigt hat, daß Hyperglykämie einer der Faktoren ist, welche das Tempo der Zuckeraufnahme seitens der Gewebe beschleunigen.

Schließlich darf nicht außer acht gelassen werden, daß das Nervensystem die Zuckerbildung (Glykogenolyse) in der Leber nicht nur für die Zwecke gesteigerter Zuckerabgabe an das Blut anregen dürfte, sondern auch um Material zu liefern, wenn Bedarf für Mehrverbrennung von Glukose im Eigenstoffwechsel der Leberzelle gegeben ist, wie z. B. im Interesse der chemischen Wärmeregulation. Nur den unphysiologischen Bedingungen des Experiments dürfte es zuzuschreiben sein, daß die Reizung der in Betracht kommenden Zentren gleichzeitig zu Veränderungen des Blutzuckers führt. Daß die chemische Wärmeregulation mit dem Kohlehydratstoffwechsel enge verknüpft ist, geht aus vielen, zum Teil bereits angeführten Tatsachen hervor. Auch die anatomische Nachbarschaft von Zucker- und Wärmezentren spricht in diesem Sinne. Die efferenten Bahnen der chemischen Wärmeregulation sind allerdings mit denen der Piqûre nicht identisch, insbesondere gehören die Splanchnizi nicht zu denselben. Es ist aber nicht bewiesen, daß alle Zentren, die für den Zuckerhaushalt in Betracht kommen, ihre Impulse auf den gleichen Wegen zur Peripherie entsenden, wie das Zuckerzentrum in der Oblongata. Die sogenannte Kältehyperglykämie, die nach Durchschneidung der Splanchnizi noch hervorgerufen werden kann, darf als extremer Fall einer solchen Steigerung der Glykogenolyse im Interesse der Wärmeregulation angesehen werden.

Ganz anders liegen die Verhältnisse beim innersekretorischen Apparat. Unsere Kenntnisse über seine Beziehungen zur Blutzuckerregulation basieren in erster Linie auf Ausschaltungsversuchen, und zwingen zu der Annahme, daß zumindestens einzelne Blutdrüsen obligate Bestandteile der Regulation sein müssen. Dies gilt sicher für das Pankreas, dessen Exstirpation irreparable Störungen des Zuckerhaushaltes setzt, wahrscheinlich auch für die Nebennieren. Nur daß der Funktionsausfall der letzteren mit der Zeit anscheinend kompensiert werden kann, vermutlich dadurch, daß andere Blutdrüsen ihre Funktion übernehmen. Ausfall von Schilddrüse oder Beischilddrüse setzt zu wenig ausgeprägte Störungen der Blutzuckerregulation und gleichzeitig zu tiefgreifende sonstige Veränderungen, um über die spezielle Bedeutung dieser Glieder des innersekretorischen Apparates für die Erhaltung normaler Blutzuckerverhältnisse etwas aussagen zu können.

Eine eingehende Analyse der Wirkungsweise der Blutdrüsen auf die Blutzuckerregulation ist derzeit noch nicht möglich. Wir haben Anhaltspunkte dafür, daß auch sie in erster Linie die glykosekretorische Funktion der Leber beeinflussen. Es steht ferner fest, daß die Blutdrüsen diesen Einfluß auf die Leber nicht durch Vermittlung des Nervensystems ausüben, sondern durch Hormone, also auf dem Blutwege. Wie der adäquate Reiz des Blutzuckerspiegels mit dem innersekretorischen Apparate in Kontakt tritt, ist vorderhand unbekannt. Insbesondere läßt sich noch nicht entscheiden, ob die Tätigkeit jeder einzelnen Drüse durch die Schwankungen des Blutzuckerniveaus jeweilig entsprechend modifiziert wird, oder ob die Dinge so liegen, daß ein Minimum von dem Sekret jeder Drüse in der Leberzelle vorhanden sein muß, damit die letztere autonom ihre Zuckerabgabe der wechselnden Blutzuckerkonzentration

in richtiger Weise anpassen kann. In dieser Hinsicht ist es jedenfalls sehr bemerkenswert, daß die Leber pankreasloser Tiere, die in vivo zweifellos zuviel Zucker an das Blut abgibt, diese gesteigerte Zuckersekretion auch postmortal beim Durchblutungsversuch beibehält, und zwar auch dann, wenn man sie sorgfältig blutfrei wäscht und mit dem Blut normaler Tiere oder mit Ringerlösung durchströmt.

IV. Die Pathologie der Blutzuckerregulation (der Mechanismus der Regulationsstörungen).

1. Allgemeines.

Störungen der Blutzuckerregulation können in verschiedener Weise zum Ausdrucke kommen. Sie beschränken sich nicht auf Veränderungen im Gehalt des Blutes an endogen entstandenen Zucker, das ist also auf Hyperglykämien oder Hypoglykämien transitorischen oder dauernden Charakters. Der abnorme Ablauf der alimentären Hyperglykämie muß gleichfalls als Regulationsstörung aufgefaßt werden (Störung der exogenen Regulation) und dies auch dann, wenn der Blutzucker im nüchternen Zustande noch im Bereiche der Norm liegt. Zu den Kennzeichen einer intakten Blutzuckerregulation gehört ferner, wie bereits hervorgehoben wurde, daß der Zuckerspiegel seine normale Höhe unter sehr verschiedenen äußeren Bedingungen und bei wechselndem Verhalten des Gesamtstoffwechsels beibehält. Wenn daher, wie z. B. im Pankreasdiabetes, der Blutzucker nicht nur erhöht, sondern auch viel stärkeren Schwankungen unterworfen ist und auf Einflüsse reagiert, die in der Norm unwirksam bleiben, muß dies gleichfalls als Folge der Regulationsstörung angesehen werden. Es kann vorkommen, daß sich diese erhöhte Schwankungstendenz bereits in einem Stadium geltend macht, in welchem die Höhe des Nüchternblutzuckers noch innerhalb der Grenzen der Norm liegt. So geht z. B. aus Versuchen von Allen und Wishart (431) hervor, daß bei Hunden, bei denen unvollständige Exstirpation des Pankreas noch keinen wirklichen Diabetes hervorgerufen hatte, sich die beginnende Regulationsstörung dadurch zu erkennen gab, daß die Nüchternwerte des Blutzuckers, die noch innerhalb der Norm lagen, zu verschiedenen Zeiten stärker untereinander differierten, als dies bei normalen Kontrolltieren der Fall zu sein pflegt. Dieses Verhalten beruht vermutlich darauf, daß Einflüsse verschiedener Art, wie psychische Erregung usw., sich bei diesen Tieren entweder stärker geltend machen oder weniger leicht kompensiert werden können als bei solchen mit intakter Pankreasfunktion. Ein Zeichen eines pathologischen Regulationsablaufes ist es ferner, wenn, wie z. B. wieder im Pankreasdiabetes Eiweißzufuhr Blutzuckeranstieg zur Folge hat, was bekanntlich beim normalen Tier nicht der Fall ist. Schließlich kann sich auch eine partielle Störung der Regulation durch einen abnormen Verlauf der Blutzuckerkurve nach bestimmten Giften, wie Adrenalin, Phloridzin usw., verraten, eine Methode der Funktionsprüfung der Regulation, der man sich erst in allerletzter Zeit zu bedienen beginnt (Billigheimer [380], Brösamlen [414]).

Nicht jede Anomalie der Blutzuckerkonzentration darf jedoch ohne weiteres auf eine Störung des Regulationsapparates bezogen werden. Wie jeder Regulation kommt auch der Blutzuckerregulation eine gewisse Regulationsbreite

zu. Überschreitungen derselben müssen daher gleichfalls wenigstens temporär zu abnormen Blutzuckerwerten führen, ungeachtet dessen, daß der Regulationsapparat selbst ganz intakt ist. So dürfte z. B. die Hypoglykämie zu verstehen sein, die im Anschlusse an forcierte Muskeltätigkeit beobachtet wird. Der gesteigerten Entnahme von Zucker aus dem Blute seitens der Muskulatur kann die glykogenarm gewordene Leber nicht genügend rasch nachkommen, der Zuschub muß daher hinter dem Abfluß zurückbleiben. Auch die hypoglykämischen Werte, die gelegentlich bei hungernden Phloridzintieren, insbesondere bei Hunden beobachtet wurden, sind der Ausdruck einer solchen Überschreitung der Regulationsbreite. Letzten Endes ist auch die alimentäre Hyperglykämie selbst nichts weiter als eine solche Überschreitung, da sie erst bei einer gewissen Größe der Zuckerzufuhr eintritt. Verfütterung sehr geringer Zuckermengen oder größerer Mengen in verdünnter Lösung ändern den Zuckerspiegel nicht, weil die vermehrte Zufuhr durch entsprechend rasche Aufnahme durch die Gewebe, in erster Linie durch die Leber noch ausgeglichen werden kann. Da gerade die Schädigung der exogenen Regulation nicht selten das erste Zeichen einer beginnenden Regulationsstörung bildet, kann man in solchen Fällen auch von einer Einschränkung der normalen Regulationsbreite sprechen.

Die Regulationsstörungen lassen sich nach verschiedenen Gesichtspunkten klassifizieren. Von manchen Autoren wird eine scharfe Trennung zwischen transitorischen und dauernden Störungen gemacht und aus diesem Grunde z. B. der Pankreasdiabetes resp. der Diabetes der Klinik als etwas prinzipiell Andersartiges den übrigen experimentellen und toxischen Hyperglykämien gegenübergestellt. Eine solche Abgrenzung, die z. B. von maßgebenden amerikanischen Autoren (Allen [415]) geübt wird, kann aber unmöglich das Wesen der Sache treffen. Offenbar ist es nur eine Frage der Versuchsanordnung, auch eine toxische Hyperglykämie, wie z. B. die nach Adrenalin, durch entsprechende Verteilung der Injektionen zu einer gleichmäßigen und beliebig lang dauernden zu gestalten. Die sicherste Grundlage bietet vorläufig noch eine Einteilung nach den Organsystemen, welche in erster Linie bei dem Zustandekommen der Regulationsstörung beteiligt sind. Eine solche liegt auch den Ausführungen des zweiten Kapitels zugrunde, wobei sich zwanglos die drei Gruppen: Nervensystem, innersekretorischer Apparat und direkte Leberwirkung ergeben haben. Diese Einteilung, die im folgenden beibehalten wird, ist in gewissem Sinne eine äußerliche. Der Kern der Frage, in welcher Weise der komplizierte Mechanismus der normalen Regulation im Einzelfalle gestört ist, wird durch sie nicht berührt. Diesen Gesichtspunkt zum Einteilungsgrund zu nehmen, ist vorderhand nicht möglich, da unsere Kenntnisse hierzu noch nicht ausreichen. Trotzdem lassen sich schon jetzt aus den Erörterungen, die wir über die normalen Regulationsvorgänge angestellt haben, bestimmte Fragestellungen gewinnen, deren Beantwortung im Einzelfalle aufklärend wirken oder zumindest weiteren Untersuchungen den Weg weisen kann.

Die Blutzuckerregulation hat sich als ein kompliziertes Geschehen erwiesen, bei dem Stoffwechselvorgänge mit Sekretions- resp. Resorptionsprozessen, die man zusammenfassend als Verteilungsvorgänge bezeichnen kann, in inniger und genau geregelter Weise miteinander verknüpft sind. Störungen können daher an sehr verschiedenen Stellen des Regulationsmechanismus einsetzen. Man kann, wie ich (386) gelegentlich eines zusammenfassenden Vortrages

ausgeführt habe, von vorneherein zwei prinzipiell verschiedene Arten von Störungen begrifflich gegeneinander abgrenzen: direkte und indirekte. Eine indirekte Regulationsstörung liegt dann vor, wenn einer der Teilprozesse der Regulation primär aufgehoben oder geschädigt ist, wie dies z. B. bei der Hypoglykämie nach Leberausschaltung der Fall ist. Hier ist die Bildung derjenigen Menge Dextrose, die zur Auffüllung des Blutzuckerspiegels bestimmt ist, unmöglich geworden, weil das einzige Organ, in dem sie vor sich geht, die Leber, weggefallen ist. Ebenso liegt der Theorie der gestörten Zuckeroxydation im Pankreasdiabetes die Annahme einer indirekten Regulationsstörung zugrunde, weil sie in einem generellen Unvermögen der Gewebe, Zucker abzubauen, die Ursache der Hyperglykämie sieht, also den prinzipiellen Verlust einer Kardinalfunktion des Kohlehydratstoffwechsels annimmt [1]). Unter direkten Regulationsstörungen verstehe ich dagegen solche, bei denen keiner der Teilprozesse des Regulationsvorganges primär geschädigt ist, sondern lediglich ihr harmonisches Zusammenarbeiten zum Zweck der Blutzuckerregulation aufgehoben oder gestört ist, sei es daß der eine oder der andere dieser Vorgänge nicht mehr in richtigem Ausmaß ausgelöst wird, zu stark oder zu schwach funktioniert, sei es daß einzelne Prozesse, insbesondere die Zuckerausschüttung der Leber nicht mehr in normaler Weise auf den adäquaten Reiz der Blutzuckerkonzentration ansprechen, vielmehr in ihrem Ablauf durch andere, regulationsfremde Reize dirigiert werden.

Eine solche Unterscheidung zwischen direkten und indirekten Störungen ist bei anderen Regulationen, wie z. B. bei der Wärmeregulation ohne weiteres durchführbar und mehrfach gemacht worden. Das Fieber ist Ausdruck einer direkten Regulationsstörung, weil seine Ursache in einer Überregbarkeit der wärmeregulierenden Zentren gelegen ist. Der Temperaturabfall bei moribunden Organismen muß dagegen zu den indirekten Störungen gerechnet werden, da er in einer Abnahme der wärmeliefernden Oxydationen in den Geweben, also gleichsam in dem Versagen eines der Erfolgsorgane des zentralen Regulationsapparates seinen Grund hat.

Die Einteilung in direkte und indirekte Störungen erscheint zunächst rein schematisch. Der praktische Vorteil, den sie bietet, liegt darin, daß es wenigstens in manchen Fällen möglich ist, die Zugehörigkeit einer speziellen Regulationsstörung zu der einen oder anderen Gruppe wahrscheinlich zu machen und dadurch bereits einen gewissen Einblick in den Mechanismus derselben zu gewinnen. Falls z. B. im Pankreasdiabetes eine primäre Schädigung des Oxydationsvermögens für Glukose resp. Glykogen vorliegen würde, wäre zu erwarten, daß sich dieser Defekt generell auf jede im Körper vor sich gehende Zuckeroxydation erstrecken müßte. Demnach müßte der Abbau des in den Organen, z. B. in den Muskeln als Glykogen usw. aufgestapelten Zuckers geradeso erschwert oder aufgehoben sein, wie die der Blutzuckerregulation dienende rasche Verbrennung von außen zugeführter Glukose. Handelt es sich dagegen um eine reine (direkte) Störung des Regulations**mechanismus**, so könnte der Kohlehydratabbau in dem Eigenstoffwechsel der Gewebe normal vor sich

[1]) Gelegentlich wurde auch in der primären Störung eines Verteilungsvorganges der Regulation die Ursache des Pankreasdiabetes vermutet. Eine solche Hypothese wurde z. B. von Kleiner und Meltzer (416) aufgestellt. Der Blutzucker soll im Diabetes in einer schwer dialysablen Form im Blute kreisen, daher die Gefäßwand schlechter passieren und sich aus diesem Grunde im Blute anhäufen. Die Dialysierversuche mit Diabetikerserum, auf welche die Autoren diese Annahme basieren, sind nicht gerade überzeugend.

gehen, da er mit der Blutzuckerregulierung direkt nichts zu tun hat. Nur die sogenannte Oxydationsreaktion nach Zuckerzufuhr müßte ausbleiben, da sie einen Teilprozeß der Regulation bildet. Die Untersuchungen, die in den letzten Jahren an überlebenden Organen normaler und pankreasdiabetischer Tiere vergleichend angestellt worden sind, haben, wie ich glaube, überzeugend für die letztgenannte Alternative entschieden.

Die Analyse des Störungsmechanismus einer Blutzuckeranomalie wird daher am besten mit der Untersuchung beginnen, ob einer der für die Regulation notwendigen Stoffwechselprozesse primär geschädigt ist (z. B. Zuckerbildung, Glykogensynthese usw.). Ist dies nicht der Fall, so gehört sie zu den direkten Regulationsstörungen. Dann ist die nächste Aufgabe festzustellen, welche Teilprozesse der Regulation abnorm verlaufen, insbesondere ob die Störung ausschließlich oder vorwiegend die Vorgänge auf der Zuflußseite der Regulation (Zuckerausschüttung aus der Leber) oder auf der Abflußseite (Entnahme des Zuckers aus dem Blute durch die Gewebe) betrifft.

Die überwiegende Bedeutung, die wir der Zuflußseite, dem Akte der Zuckerausschüttung aus der Leber bei der endogenen Regulation zuerkennen mußten, läßt es von vornherein als wahrscheinlich erscheinen, daß eine Insuffizienz resp. ein regulationswidriges Verhalten der Zuckersekretion an jeder schweren Störung der endogenen Regulation mitbeteiligt sein muß. Die Analyse der einzelnen Formen, die im folgenden gegeben wird, bestätigt diese Erwartung; selbst jene Autoren, die die primäre Ursache des Pankreasdiabetes in einem Verlust des Abbauvermögens für Zucker, also in einer Störung auf der Abflußseite der Regulation sehen, sind gezwungen, überdies ein abnormes Verhalten der Zuckersekretion der Leber, wenn auch als sekundäre Folge anzunehmen, da sie sonst die Hyperglykämie nicht erklären könnten. Wie wenig Störungen der Abflußseite für das Verhalten des endogenen Blutzuckers bestimmend sind, geht sehr deutlich aus Befunden bei uranvergifteten Tieren (Pollak [88]) hervor. Das Peritonealexsudat der letzteren enthält Dextrose in höherer Konzentration als das Blut. Entfernt man das natürliche Exsudat dieser Tiere und erzeugt durch Eingießen von Ringerlösung in die Bauchhöhle ein künstliches, neues, so sammelt sich auch in diesem nach einiger Zeit Dextrose wieder in höherer Konzentration als im Blute an, während bei gleichem Vorgehen bei normalen Tieren sich ein Gleichgewicht der Zuckerkonzentration zwischen Blut und Exsudat ausbildet. Es liegt also bereits auf der ersten Etappe der Abflußseite, bei der Passage des Zuckers durch die Gefäßwand in die Lymphe eine Störung vor. Die Gefäßwände sind gleichsam für Zucker durchlässiger geworden. Man sollte dann erwarten, daß der Blutzucker in diesem Falle niedriger sein müßte als in der Norm, weil er zu rasch aus dem Blute abwandert. In Wirklichkeit ist aber der Blutzucker des Urantieres nicht herabgesetzt, sondern entweder normal oder erhöht; das letztere wahrscheinlich deshalb, weil Uransalze direkt die Leber zu vermehrter Zuckerausschüttung reizen (Fröhlich und Pollak).

2. Störungen der Regulation durch direkte Schädigung der Leberfunktion.

Daß die Hypoglykämie nach Exstirpation der Leber den einfachsten Fall einer indirekten Regulationsstörung darstellt, wurde schon erwähnt. Nachdem

die Leber wahrscheinlich die einzige Bildungsstätte des (endogenen) Blutzuckers ist, muß notwendigerweise der ganze Regulationsapparat zusammenbrechen, wenn dieser wesentliche Teilprozeß versagt. Die exogene Regulation wird durch den Ausfall der Leber gleichfalls geschädigt. Da nach Leberexstirpation alimentäre Glykosurie auftritt, kann man auch, ohne daß diesbezügliche Blutzuckerbestimmungen vorliegen, annehmen, daß die Blutzuckerkurve nach Zuckerzufuhr entweder höher ansteigt oder protrahiert verläuft. Die Ursache dieser Erscheinung dürfte in den Ausfall eines für die Zuckerresorption so wichtigen Organs wie die Leber zu suchen sein. Man kann daraus schließen, daß die übrigen Gewebe diesen Ausfall durch Mehrleistung nicht zu kompensieren vermögen.

Das Verhalten der Blutzuckerregulation nach Schädigung der Leber durch Gifte, wie Hydrazin oder Phosphor, ist im Prinzip mit dem nach totaler Leberausschaltung identisch. Es kommt zu Hypoglykämie, weil die Glykogenvorräte verbraucht sind und die Leber offenbar der Fähigkeit der Zuckerneubildung verlustig gegangen ist. Andere Partialfunktionen des Kohlehydratstoffwechsels, die für den Zuckernachschub ins Blut, also für die Blutzuckerregulation nicht in Betracht kommen, scheinen dagegen erhalten zu sein. So konnte Isaac (417) an der isolierten Phosphorleber nachweisen, daß sie zwar die Fähigkeit, aus Milchsäure Dextrose zu bilden, verloren hat, den Abbau der Dextrose zu Milchsäure aber in normaler Weise vollzieht, ebenso die Umwandlung von Lävulose in Dextrose. Auch die Fähigkeit zur Glykogenbildung aus Dextrose scheint selbst bei schwerer Phosphorvergiftung nicht geschwunden zu sein (Neubauer und Porges [294]). Bei beiden Vergiftungen ist die exogene Regulation in gleicher Weise gestört wie bei Leberausschaltung. Dies ist bei Phosphorvergiftung auch für die Entlastung des Blutes von blutfremden Zuckerarten wie Lävulose und Galaktose nachgewiesen. Daß diese Schädigung der exogenen Regulation auf einer primären Störung des Resorptionsvorganges in der Leber beruht und nicht etwa sekundär durch Versagen eines von den Zucker transformierenden Prozessen (Glykogenbildung oder Zuckeroxydation) hervorgerufen wird, erhellt schon aus dem eben erwähnten Umstande, daß gerade diese Prozesse auch bei schwerer Phosphorvergiftung intakt bleiben. Auch hier ist die sogenannte Prüfung der Assimilationsgrenze keine Funktionsprüfung des Kohlehydratstoffwechsels als solchen, sondern eine Belastungsprobe der Blutzuckerregulation.

Etwas anders sind die Regulationsstörungen zu beurteilen, die bei manchen Erkrankungen der Leber, wie Icterus catarrhalis, Zirrhose oder Lues, beobachtet werden. Die endogene Regulation ist hier meist intakt. Insbesondere besteht keine Tendenz zu Hypoglykämie, der Prozeß der Zuckerausschüttung scheint also nicht gestört zu sein. Gelegentlich wird allerdings mäßige Erhöhung der endogenen Blutzuckerwerte beschrieben. Die eigentliche Störung betrifft die exogene Regulation, die meistens in der Form pathologisch verläuft, daß der Gipfel der Kurve abnorm hoch liegt und die Reaktion sich über mehrere Stunden hinzieht. Diese Erscheinung ist nicht ausschließlich durch eine primäre Schädigung des Zuckerresorptionsvermögens der Leber bedingt. Wie Isaac gezeigt hat, stellt die normale Leber bei Lävulosezufuhr ihre Dextrosesekretion ins Blut ein, wodurch die Partialkonzentration der Dextrose im Blute sinkt. Bei Leberkranken fällt diese Eindämmung der Zuckerausschüttung, die wir in

gleicher Weise wie bei Lävulosezufuhr auch bei Dextrosezufuhr erwarten müssen, fort. Gibt man solchen Kranken Lävulose per os, so sinkt der spezielle Dextrosegehalt des Blutes nicht ab, sondern steigt sogar über die Norm an. Während also die Zuckerausschüttung bei den Leberkranken im Nüchternzustande noch regulationsgemäß vor sich geht, wie die normale Höhe des endogenen Blutzuckers beweist, ist das Anpassungsvermögen derselben an primäre Veränderungen der Zuckerkonzentration des Blutes, z. B. an alimentäre Hyperglykämie geschädigt. Es besteht gleichsam eine gewisse Starre der Zuckersekretion der Leber. Hier haben wir es also bereits mit einer Art direkter Regulationsstörung zu tun. Das diesbezügliche Verhalten der Leber ähnelt dem bei leichten Fällen von Diabetes mellitus. Daß übrigens auch die zuckerresorbierende Tätigkeit der Leber gelitten hat, zeigen die Zahlen, die Isaac für die Partialkonzentration an Lävulose ermittelt hat. Auch sie sind nämlich höher als bei gesunden Menschen, demnach die Aufnahmefähigkeit der Leber für Lävulose vermindert. Das gleiche muß man für Dextrose und auch für Galaktose annehmen. Das pathologische Verhalten der exogenen Regulation bei Leberkrankheiten beruht also bei den drei untersuchten Zuckerarten auf zwei Umständen: ungenügende (resp. zu langsame) Resorption des verfütterten Zuckers seitens der Leber und fehlerhaftes Verhalten der Dextrosesekretion der letzteren, indem dieselbe nicht wie in der Norm durch den Überschuß des Blutes an Gesamtzucker eingedämmt wird, sondern trotz der Hyperglykämie stärker ist wie in der Norm.

3. Störungen der Regulation durch Erregung des sympathischen Nervensystems.

Hierher gehören so gut wie alle vom Zentralnervensystem ausgelösten Hyperglykämien, ferner die Adrenalinhyperglykämie. Da es sich bei allen Gliedern dieser Gruppe letzten Endes um Reizung sympathischer Nervenendigungen in der Leberzelle handelt, kann der Mechanismus dieser Störungen gemeinsam am Beispiel der Adrenalinwirkung erörtert werden. Der Effekt dieser Reizung ist, wie schon dargelegt wurde, eine Steigerung der Zuckermobilisierung in der Leber. Nachdem die sogenannte Zuckermobilisierung ein komplexer Vorgang ist, muß die Frage aufgeworfen werden, welches von den einzelnen Gliedern dieses Prozesses primär geschädigt ist. Ist die Veränderung der in Rede stehenden Leberfunktion durch Adrenalin so zu denken, daß primär die Zuckerbildung (Glykogenolyse) gesteigert wird, z. B. durch Erleichterung des Kontaktes zwischen Diastase und Glykogen (Lesser), und der überschüssige Zucker dann gleichsam passiv ins Blut überflutet? [1]) Oder verläuft bereits der erste Akt der Zuckerausschüttung, die Verteilung des Zuckers zwischen Leberzelle und Blut, abnorm, etwa in der Weise, daß die Leberzelle den Zucker

[1]) Nicht jede überstürzte Glykogenolyse in der Leber hat unbedingt Hyperglykämie zur Folge. Im ersten Stadium der Phosphorvergiftung schwindet der Glykogenvorrat der Leber sehr rasch, ohne daß zu irgendeinem Zeitpunkte der Blutzucker ansteigt. Wahrscheinlich wird das Glykogen in diesem Falle im Eigenstoffwechsel der Leber verbrannt (Frank und Isaac [294]). Ob dabei die Leber den Zuckerüberschuß zurückzuhalten vermag, weil der Prozeß der Zuckerabgabe an das Blut noch nicht geschädigt ist oder ob das Glykogen nicht über Dextrose abgebaut wird, muß dahingestellt bleiben.

gegen das Konzentrationsgefälle ins Blut sezerniert, damit ihren eigenen Zuckergehalt vermindert, was erst sekundäre Zunahme der Glykogenolyse zur Folge hätte? Im Falle der zweiten Eventualität wäre anzunehmen, daß die Zuckerkonzentration in der Leber niedriger ist als die des Blutes. Diesbezügliche Untersuchungen von Palmer (32) sprechen nicht in diesem Sinne. Die Lebern adrenalinvergifteter Tiere enthielten prozentuell gleichviel oder mehr Dextrose wie das Blut. Besonders spricht aber gegen die zweite und für die erste Alternative, daß Adrenalinzusatz auch bei solchen Organen die Verzuckerung des Glykogens steigert, bei denen eine Zuckerabgabe an das Blut nicht in Betracht kommt, so z. B. beim quergestreiften Muskel und wahrscheinlich auch beim Ovarium (Lesser). Adrenalin scheint also jedenfalls primär die Glykogenolyse zu beschleunigen. Ob es gleichzeitig auch den Akt der eigentlichen Zuckersekretion verändert, läßt sich nicht entscheiden.

Der günstige Umstand, daß sich die Adrenalinwirkung auch im Modellversuch an der isolierten Leber demonstrieren läßt, gestattet weiters die sichere Entscheidung, daß die Steigerung der Zuckermobilisierung der unmittelbaren Wirkung dieser Substanz auf die Leber zuzuschreiben ist und nicht etwa einen sekundären, durch irgendeine andersartige, primäre Störung des Zuckerhaushaltes ausgelösten Reaktionsprozeß vorstellt. Damit ist auch schon die Zugehörigkeit dieser Gruppe zu den direkten Regulationsstörungen gegeben. Die Ursache der Adrenalinhyperglykämie sowie aller anderen „nervösen Hyperglykämien" liegt darin, daß die Glykogenolyse und Zuckerausschüttung der Leber nicht mehr (oder nicht mehr ausschließlich) in ihrer Stärke durch die jeweilige Höhe des Blutzuckerspiegels bestimmt werden, sondern gleichsam einem neuen, regulationsfremden Reiz unterworfen sind. — Auch zur Erklärung der Adrenalinhyperglykämie wurde gelegentlich eine primäre Schädigung der Zuckeroxydation herangezogen. Wilenko (418), der diese Ansicht vertritt, begründet sie mit der Beobachtung, daß der Anstieg des respiratorischen Quotienten nach Zuckerzufuhr, also die Oxydationsreaktion bei adrenalinvergifteten Tieren ausbleibt. Das Tatsächliche dieser Beobachtung wurde allerdings durch Graham Lusk (419) nicht bestätigt [1]). Nach den in der Einleitung zu diesem Kapitel gegebenen Ausführungen kann man aus dieser Erscheinung, auch wenn sie sich bestätigen sollte, keinesfalls auf generellen Verlust oder Schädigung des Vermögens zur Zuckeroxydation schließen. Sie besagt ja nur, daß derjenige Vorgang der Zuckeroxydation, der in direktem Zusammenhang mit der Blutzuckerregulation steht, nicht mehr vor sich geht, nichts aber über den Abbau der Kohlehydratbestände in den einzelnen Organen. Daß dieser letztere vielmehr vollkommen normal abläuft, hat O. Loewi (421) bewiesen. Die Muskeln adrenalindiabetischer Frösche brauchen bei der Arbeit ihre Kohlehydratvorräte geradeso auf wie die normaler Individuen. Ebenso

[1]) Im Widerspruch hierzu stehen auch die Befunde mehrerer Autoren, daß subkutane Adrenalininjektionen selbst resp. die hierdurch erzeugte Hyperglykämie den respiratorischen Quotienten erhöhen. Die Deutung dieser Erhöhung ist allerdings in letzter Zeit zweifelhaft geworden. Bornstein (420) sieht darin nicht den Ausdruck einer gesteigerten Zuckeroxydation, sondern bezieht sie auf Veränderungen der Respiration durch toxische Adrenalinwirkung und dadurch bedingte Vermehrung der Kohlensäureabdunstung. Elias und Sammartino (232) machen speziell die jede Adrenalinvergiftung begleitende Azidose für die erwähnte Veränderung der Atemmechanik verantwortlich.

schwindet das Glykogen in den schlagenden Herzen adrenalindiabetischer Kaninchen, wenn dieselben mit zuckerfreien Nährlösungen durchblutet werden, in gleicher Weise wie in den Herzen der unvergifteten Tiere (Loewi und Wesselko). Es kann also aus Wilenkos Beobachtung höchstens der Schluß gezogen werden, daß die Zellen für den Abbaureiz, den jeder Zuwachs der Zuckerkonzentration in der Norm auf sie ausübt, nicht mehr empfindlich sind. Die Regulationsstörung würde sich dann auch auf ein Glied der Kette von Vorgängen, die zur Abflußseite der Regulation gehören, erstrecken. Auch andere Erfahrungen lassen es als möglich erscheinen, daß die Störung der Blutzuckerregulation durch Adrenalin, wenn sie auch der Hauptsache nach die Zuckermobilisierung in der Leber betrifft, doch nicht ganz auf die Zuflußseite der Regulation beschränkt ist. Einige Beobachtungen lassen nämlich vermuten, daß auch das Resorptionsvermögen der Gewebe für Zucker von der Norm abweicht. Hierher rechne ich die in zahlreichen Versuchsreihen von O. Loewi (422) und seinen Schülern erhärtete Tatsache, daß die Herzen adrenalinvergifteter Tiere aus zuckerhaltigen Lösungen bedeutend weniger Dextrose aufnehmen wie die Herzen normaler Tiere. Loewi sieht in dieser Erscheinung eine primäre Herabsetzung der Fähigkeit zur Zuckeroxydation. Objektiv kann man aber, wie ich glaube, nur von einer verminderten Zuckeravidität dieser Herzen sprechen. Daß der Zuckerabbau selbst nicht gelitten hat, geht ja gerade aus den Versuchen von Loewi und Wesselko (Durchströmung mit zuckerfreier Lösung), die eben erwähnt wurden, hervor. Dieses eigentümliche Phänomen der geschädigten Zuckeraufnahme ist nicht die Folge einer direkten Einwirkung des Giftes auf das Herz. Setzt man zur Durchblutungsflüssigkeit normaler Herzen Adrenalin zu, so sinkt die Zuckeraufnahme nicht, sondern steigt sogar der Pulsbeschleunigung und Zunahme der Arbeitsleistung entsprechend an. Es muß also die Adrenalinvergiftung irgendwelche Veränderungen im Organismus setzen, vermutlich solche des innersekretorischen Apparates, die dann erst in weiterer Folge das abnorme Verhalten der Herzen gegen Zuckerlösungen bedingen. Es ist auffällig, daß das isolierte Herz diese veränderte Reaktionsweise auch dann beibehält, wenn es mit dem Blut normaler Tiere oder mit Lockescher Lösung gespeist wird. Worauf diese verminderte Aufnahmefähigkeit für Zucker beruht, läßt sich derzeit schwer entscheiden. Man kann an eine Schädigung der Membrandurchlässigkeit der Herzmuskelzellen denken und eine Stütze dieser Anschauung in der Beobachtung von Loewi und Wesselko sehen, daß Erhöhung der Kalikonzentration in der Durchströmungsflüssigkeit die Zuckeraufnahme verbessern und sogar zu normaler Höhe zurückführen kann. Es ist aber auch möglich, daß der Stoffwechsel — oder ganz allgemein der Chemismus dieser Herzen infolge der vorausgehenden Adrenalinvergiftung sich primär verändert hat und die Störung der Zuckeraufnahme sekundäre Folge dieser Veränderung ist. Ich verweise diesbezüglich auf das im dritten Kapitel über die Faktoren, welche für die Größe der Zuckeraufnahme seitens der Zellen maßgebend sind, Gesagte.

Schwierig zu beurteilen ist es allerdings, ob diese am isolierten Herzen beobachtete Anomalie überhaupt in vivo eine Rolle spielt. Wurden die Herzen statt mit Lockescher mit Tyrodescher Lösung durchspült, welche einen stärkeren Alkaligehalt aufweist und vielleicht den natürlichen Verhältnissen näherkommt, so verschwand der Unterschied der Zuckeraufnahme zwischen ihnen und normalen Herzen. Aber auch dann, wenn die Herzen adrenalindiabetischer

Kaninchen tatsächlich in vivo dem Blut weniger Zucker entnehmen sollten, könnte dies nennenswerte Bedeutung für die Blutzuckerregulation nur in dem Falle haben, wenn auch andere Gewebe sich in gleicher Weise verhalten würden, worüber bisher nichts bekannt ist. Diese Bedeutung würde sich natürlich in erster Linie auf die exogene Regulation beziehen. Daß diese gestört ist, scheint sicher zu sein. Wilenko fand nach Zuckerinfusionen bei adrenalindiabetischen Tieren sogar die gesamte einverleibte Zuckermenge im Harn wieder. Dies dürfte allerdings ein extremer Fall sein. Das Zuckeraufnahmevermögen der Gewebe ist jedenfalls nicht vollständig erloschen, wie schon aus dem erhöhten Zuckergehalt der verschiedensten Organe nach Adrenalinvergiftung hervorgeht (Palmer). Die Störung der exogenen Regulation wird übrigens auch ohne die Annahme einer verminderten Zuckeravidität der Gewebe verständlich. Die falsche Einstellung der Leber, die trotz Hyperglykämie unter dem fortdauernden Adrenalinreiz Zucker in abnormer Menge ins Blut abgeben muß, würde ausreichen, den pathologischen Verlauf der alimentären Blutzuckerkurve zu erklären. Ob speziell in der Leber außer der Zuckersekretion auch der Vorgang der Zuckerresorption aus dem Blute gestört ist, läßt sich nicht sicher entscheiden. — Die Aufnahmefähigkeit für Lävulose oder Galaktose wurde beim Adrenalindiabetes meines Wissens noch nicht studiert. Man kann aber vielleicht in dieser Hinsicht Befunde verwerten, die bei anderen Zuständen gesteigerter Erregung des Nervensystems, wie bei Neurasthenie oder Morbus Basedowii, erhoben wurden. Hirose (423) fand in solchen Fällen starke alimentäre Galaktosurie. Daß Galaktose als solche ausgeschieden wurde, konnte durch Überführung in Schleimsäure nachgewiesen werden. Jedenfalls ist also das Aufnahmsvermögen der Gewebe, in erster Linie wohl der Leber, für Galaktose geschädigt.

4. Regulationsstörungen durch Dysfunktion des innersekretorischen Apparates.

A. Pankreasdiabetes und Diabetes mellitus der Klinik.

Die Mehrzahl der Autoren steht heute auf dem Standpunkt, daß der Diabetes mellitus des Menschen, so weit es sich nicht um rein renale Formen handelt, ein Pankreasdiabetes ist. Gerade die auf diesem Gebiete erfahrensten pathologischen Anatomen (Weichselbaum, Heiberg, Herxheimer) haben sich in diesem Sinne ausgesprochen. Zumindesten wird ziemlich allgemein angenommen, daß ein echter hyperglykämischer Diabetes so gut wie immer auf Störungen des innersekretorischen Apparates zurückgeführt werden kann. Fälle, in denen eine anderweitige Ätiologie, z. B. primäre Erkrankung des Nervensystems [1]) oder der Leber mit Sicherheit als Ursache einer dauernden Hyperglykämie nachgewiesen werden konnten, ohne daß gleichzeitig Anhaltspunkte

[1]) Dresel und Levy (146) nehmen allerdings auf Grund ihrer an 4 Diabetikergehirnen erhobenen Befunde (vgl. Kap. 2) eine zerebrale Erkrankung als primäre Ursache des Diabetes an (Typus des paläostriären Diabetes). Nach ihnen wären die Veränderungen in den Blutdrüsen, spez. im Pankreas als sekundäre Degenerationen anzusehen, ähnlich etwa wie die Leberveränderungen bei der Wilsonschen Linsenkerndegeneration. Ein Beweis dafür, daß die gefundenen Veränderungen im Zentralnervensystem primäre und nicht etwa retrograde Degenerationen nach primärer Pankreaserkrankung darstellen, wurde bisher nicht erbracht.

für eine Blutdrüsenstörung vorhanden waren, sind bisher nicht beschrieben worden. Die experimentell erwiesenen mannigfachen Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Blutdrüsen lassen vermuten, daß auch im Diabetes mellitus die Pankreasaffektion von Veränderungen in der Funktion der anderen Glieder des innersekretorischen Apparates begleitet oder gefolgt sein dürfte. Diese Veränderung muß natürlich nicht in allen Fällen zum anatomischen Ausdruck kommen; bei einer Blutdrüse jedoch, der Hypophyse, scheint dies nach neueren Forschungen die Regel zu sein. Es ist nicht notwendig anzunehmen, daß das Pankreas stets die primär affizierte Drüse ist. Daß es aber bei jedem echten Diabetes mitbeteiligt sein dürfte, geht, von den anatomischen Befunden abgesehen, auch aus der Erfahrung des Tierexperimentes hervor, daß dauernde Hyperglykämie sich außer vom Pankreas bisher von keiner Blutdrüse aus erzielen ließ. Sicherlich verhalten sich die einzelnen Fälle von Diabetes wie im Stoffwechsel so auch bezüglich der Blutzuckerregulation sehr verschieden. Der wechselnde Grad der Pankreasschädigung resp. der Funktionsfähigkeit des Pankreasrestes mag zum Teil für dieses verschiedene Verhalten verantwortlich sein. Wahrscheinlich spielt aber auch die besondere Art, in welcher die übrigen Blutdrüsen jeweils ihre Sekretion dem Ausfall des Pankreashormons anpassen, eine wichtige Rolle. Hierin liegen bereits so viele Variationsmöglichkeiten des Verlaufs, daß es nicht notwendig erscheint, außer dem innersekretorischen noch einen anders bedingten Diabetes anzunehmen. Inwieweit es möglich ist, bestimmte Typen des Krankheitsverlaufs auf das besondere Verhalten einzelner Blutdrüsen zu beziehen, etwa die starke Eiweißempfindlichkeit mancher Fälle mit der Schilddrüse in Zusammenhang zu bringen oder beim besonderen Hervortreten von Polydipsie und Polyurie die Hypophyse in den Vordergrund des pathologischen Geschehens zu rücken (Brugsch [424]), kann erst weitere Forschung lehren.

Die Erörterung über den speziellen Mechanismus der Regulationsstörung im Pankreasdiabetes möchte ich mit der Beantwortung der Frage einleiten, ob eine direkte oder eine indirekte Regulationsstörung vorliegt. Diese Fragestellung läuft im Grunde auf den alten, viel diskutierten Antagonismus zwischen der Theorie der sogenannten primären Oxydationsstörung und der Theorie der Zuckerüberproduktion hinaus. Die erstere Hypothese, deren Hauptvertreter Minkowski und von jüngeren Autoren Verzar (425) sind, nimmt den Defekt einer Elementarfunktion des Kohlehydratstoffwechsels zum Ausgangspunkt und sucht von hier aus die Hyperglykämie zu erklären. Kurz skizziert besagt sie, daß der Zucker in den Geweben nicht mehr verbrannt werden kann, sich daher in denselben staut und schließlich gleichsam ins Blut überfließt. Danach läge also der Sitz des pathologischen Geschehens in allen Geweben, in denen Zucker verbrannt wird, in erster Linie natürlich in der Muskulatur. Doch wird außerdem noch die Hilfshypothese aufgestellt, daß die „zuckerhungrigen" Organe (richtiger: nach Zuckerverbrennung hungrigen) der Leber fortdauernd Signale zusenden, die diese mit vermehrter Zuckerausschüttung beantwortet. Erst durch diese Zusatzhypothese wird eigentlich die Hyperglykämie verständlich. Würde nämlich ausschließlich eine primäre Störung des Zuckerabbaus in den Geweben bestehen, der Mechanismus der Blutzuckerregulation aber normal ablaufen, so könnte dies nur zur Folge haben, daß die Gewebe weniger Zucker aus dem Blute aufnehmen, weil sie selbst mit Zucker übersättigt sind. Die Leber würde sich

dann der verminderten Entnahme durch verminderten Zuschub anpassen und der Blutzuckerspiegel könnte normal bleiben. — Die Annahme einer Zuckerüberproduktion ist dagegen offensichtlich zu den direkten Regulationsstörungen zu zählen. Nach ihr handelt es sich nicht um das primäre Versagen eines Stoffwechselvorgangs, sondern um Steigerung desjenigen Prozesses des Kohlehydratstoffwechsels, der mit der Blutzuckerregulation am innigsten verknüpft ist, der Zuckerbildung in der Leber. Da das Tempo der Glykogenolyse in der Leber — in diesem Organ allein soll nach der Theorie der Sitz des pathologischen Geschehens gelegen sein — auch unter normalen Verhältnissen sehr verschieden sein muß und zum Wesen der intakten Blutzuckerregulation eben auch die Anpassung dieses Vorgangs an die jeweilige Höhe des Blutzuckerspiegels besteht, kann Überproduktion natürlich nur besagen, daß mehr Zucker gebildet und an das Blut abgegeben wird, als dem Stande des Blutzuckerspiegels, d. h. dem adäquaten Reiz entspricht. Danach wäre also ausschließlich die harmonische Abstimmung der einzelnen Teile des Regulationsvorgangs aufeinander aufgehoben. Hauptvertreter dieser Theorie sind besonders v. Noorden und Lesser.

Zu den indirekten Regulationsstörungen im Sinne unserer Definition könnte man auch die Theorie der sogenannten Dyszooamylie zählen. Naunyn (426) verstand darunter das Unvermögen der Leber, Zucker zu Glykogen aufzubauen. Nachdem die Reaktion Glykogen — Dextrose als eine reversible anzusehen ist, würde eine solche Störung nichts anderes bedeuten, als daß die Bedingungen für den Ablauf der Reaktion in der Richtung zum Glykogen ungünstiger sind als in der Norm, daß also das Gleichgewicht der antagonistischen Prozesse Glykogenolyse und Glykogensynthese zugunsten des ersteren verschoben ist. Eine Unterscheidung zwischen gesteigerter Glykogenhydrolyse und erschwertem Glykogenaufbau ist nun zwar begrifflich möglich, praktisch aber nicht durchführbar. Es läßt sich daher zunächst überhaupt nicht sicher feststellen, ob im Diabetes eine Dyszooamylie im engeren Sinne vorliegt, d. h. eine Störung jener Mechanismen, welche die Synthese von Dextrose zu Glykogen besorgen. Andererseits bildet der Aufbau von Zucker zu Glykogen einen Teilprozeß der Blutzuckerregulation. Es ist also möglich, daß dieser Prozeß gelegentlich deshalb versagt, weil die Zellen für den entsprechenden Regulationsreiz (Aufbaureiz der erhöhten Zuckerkonzentration in den Geweben) nicht mehr empfindlich sind, ohne daß eine Störung des eigentlichen Mechanismus der Glykogenbildung angenommen werden muß. In diesem Falle wäre aber die Dyszooamylie Teilerscheinung einer direkten Regulationsstörung in unserem Sinne. Vgl. dazu S. 460.

Die Frage des Kohlehydratabbaus (Zuckeroxydation) im Pankreasdiabetes. — Man hat früher die supponierte Oxydationsstörung vorwiegend auf indirektem Wege beweisen wollen. So wurde die schon von Minkowski beobachtete und von anderen Forschern bestätigte Tatsache, daß im totalen Pankreasdiabetes der verfütterte Zucker quantitativ im Harn wieder erscheint, zugunsten derselben ins Treffen geführt. Da die Größe der Zuckerausscheidung von dem Ablauf der alimentären Hyperglykämie einerseits, dem Verhalten der Niere andererseits bestimmt wird, wird hierdurch jedoch nichts anderes bewiesen, als daß die exogene Regulation schwer gestört ist, ohne daß Schlüsse auf den Mechanismus dieser Störung gezogen werden können. Später hat besonders

Verzar (425) die Beobachtung, daß die Zunahme des respiratorischen Quotienten nach Zuckerzufuhr im Pankreasdiabetes ausbleibt, in dem Sinne ausgelegt, daß generell der Kohlehydratabbau in den Geweben geschädigt sei. Daß diese Auffassung nicht zutrifft und die in Rede stehende Erscheinung nur das Versagen eines Teilprozesses der exogenen Regulation bedeutet, wurde schon erwähnt. Vielfach wurde ferner das Verhalten des respiratorischen Gaswechsels im experimentellen und klinischen Diabetes als Stütze der Oxydationstheorie herangezogen. Dies ist heute kaum mehr möglich und wird auch von Minkowski selbst abgelehnt. Schon unter physiologischen Verhältnissen ist die Deutung der Befunde, welche die Analyse der Respirationsgase liefert, strittig, mindestens nicht mehr so allgemein anerkannt, wie dies noch vor etwa 20 Jahren der Fall war. Im Diabetes, in welchem es schon infolge des Glykogenmangels der Organe zu einschneidenden und schwer übersehbaren Umstellungen des Stoffwechsels kommen muß (Zunahme der Zuckerbildung aus Eiweiß, Fett usw.), sind die Verhältnisse viel zu verwickelt, als daß der respiratorische Gaswechsel stichhaltige Argumente für oder wider eine Hypothese liefern könnte. Überdies wissen wir heute, wie sehr die Größe der Kohlensäureausscheidung von der aktuellen Reaktion des Blutes abhängt, wodurch gerade im Diabetes mit seiner Tendenz zur Azidose die Deutung kurzdauernder Gaswechselversuche noch weiter erschwert wird. Ähnliches gilt auch von den Beweisen, die dem Verhalten der Azetonkörperausscheidung entnommen werden. Sie gehen auf die bekannte Naunyn-Rosenfeldsche Vorstellung zurück, daß eine vollständige Oxydation der Fette nur bei gleichzeitiger Kohlehydratverbrennung möglich sei. Es steht heute fest, daß das Auftreten der Azetonkörper in bestimmter Beziehung zum Glykogengehalt der Leber steht. Bei einem gewissen Tiefstande desselben, der für verschiedene Tierarten in verschiedener Höhe liegt, kommt es zur Anhäufung von Azetonkörpern als Ausdruck einer unvollkommenen Verbrennung von Fettsäuren. Andererseits geht aus verschiedenen Erfahrungen (Embden, Fischler) hervor, daß die Leber wenn nicht die einzige, so doch die hauptsächlichste Bildungsstätte dieser Körper ist. Ob das Auftreten derselben auf einen qualitativ abnormen Abbau der Fettsäuren hinweist oder ihre Anhäufung nur der Ausdruck einer gesteigerten und überstürzten, qualitativ aber normalen Fettverbrennung ist, läßt sich noch nicht entscheiden. Selbst wenn man das erstere für richtig hält und eine gleichzeitige Verbrennung von Kohlehydraten in der Leber für den normalen Ablauf des Fettsäureabbaus für notwendig erachtet, würde die Überproduktion von Azetonkörpern nur bedeuten, daß der in der Leber selbst sich abspielende Teil des Kohlehydratabbaues vermindert oder aufgehoben ist. Wieviel Kohlehydrate in der Norm im Eigenstoffwechsel der Leber verbrannt werden, wissen wir nicht. Daß aber im Pankreasdiabetes die Leber weniger Dextrose verbrennen dürfte als in der Norm, ist schon deshalb wahrscheinlich, weil sie glykogenarm ist und überdies die Tendenz hat, alle neugebildete Dextrose ins Blut abzustoßen. Es liegt also keinesfalls in dem Auftreten der Azetonkörper, wie immer man sich dessen Verknüpfung mit der Kohlehydratoxydation denken mag, ein Beweis, daß der Kohlehydratabbau in anderen Organen, speziell in der Muskulatur gestört ist.

In neuerer Zeit ist man dazu übergegangen, Versuche an isolierten, überlebenden Organen für die Entscheidung des in Rede stehenden Problems zu verwerten. Bevor auf die hierbei erhobenen Befunde eingegangen werden kann,

muß ein prinzipieller Einwand erledigt werden, der gegen diese Art der Beweisführung von manchen Autoren, z. B. von Forschbach und Schäfer (427) erhoben worden ist. Nach der Argumentation dieser Autoren könnte ein isoliertes Organ, z. B. der isolierte Muskel eines pankreasdiabetischen Tieres, Zucker in normaler Weise verbrennen, obwohl es eine solche Fähigkeit in vivo nicht besitzt. Die Tätigkeit der Fermente, welche den Kohlehydratabbau besorgen, wird nach ihrer Ansicht im normalen Organismus durch das Zusammenwirken der einzelnen Blutdrüseninkrete reguliert und den Bedürfnissen des Stoffwechsels angepaßt. Durch die Pankreasexstirpation kommt ein die Zuckeroxydation förderndes Hormon in Wegfall, so daß jetzt die hemmenden Inkrete der anderen Blutdrüsen überwiegen müssen. Ist der Muskel aber aus dem physiologischen Zusammenhang mit dem Organismus gerissen, so hängt sein Kohlehydratabbau nur mehr von den in ihm selbst gelegenen Bedingungen ab, also in erster Linie von der Fermentmenge. Diese könnte aber im Pankreasdiabetes gerade so groß sein wie im gesunden Organismus, so daß der Zuckerabbau isolierter Organe eines pankreasdiabetischen Tieres sich von dem eines normalen nicht zu unterscheiden brauchte. Diesem Einwand gegenüber macht Parnas (49) darauf aufmerksam, daß eine derartige hormonale Regulierung des Kohlehydratabbaus für den Betriebsstoffwechsel der Muskulatur und des Herzens, an welchen Organen die meisten Versuche ausgeführt worden sind, keineswegs erwiesen sei. Es ergibt sich vielmehr aus seinen eigenen Versuchen, daß der Kohlehydratstoffwechsel des Froschmuskels, dem jeweiligen Energiebedarf ebenso genau angepaßt ist, wenn der Muskel isoliert (zirkulationslos), als wenn er bei erhaltener Zirkulation im natürlichen Zusammenhang mit dem Organismus arbeitet. Selbst die optimale, nicht ermüdende Frequenz der Kontraktionen ist in beiden Fällen die gleiche. Der quergestreifte Muskel und das Herz scheinen bezüglich der Ausnutzung ihrer Kohlehydratvorräte für den Arbeitsstoffwechsel weitgehend autonom zu sein. Ich möchte diesem Argument noch ein weiteres hinzufügen, das mir für die Wertung der Versuche an isolierten Organen pankreasdiabetischer Tiere nicht weniger wichtig zu sein scheint. Was von Parnas über die Autonomie des Kohlehydratstoffwechsels der Muskulatur gesagt wird, läßt sich natürlich nicht auf alle Vorgänge des Stoffwechsels und Stoffaustausches der verschiedenen Organe übertragen. Der gewaltige Einfluß, den Störungen des innersekretorischen Apparates auf den Gesamtstoffwechsel, sowie einzelne Teile desselben ausüben, ist ja wohl bekannt. Gerade die Versuche der letzten Jahre haben aber die merkwürdige Tatsache zutage gefördert, daß sich dieser Einfluß auch noch im Verhalten des isolierten Organs ausprägt, und zwar auch dann, wenn dasselbe mit künstlichen Blutgemischen oder mit dem Blut normaler Individuen gespeist wird. Diesen Organen haftet gleichsam das Hormongepräge ihres Stammorganismus außerordentlich fest an und läßt sich auch durch länger dauernde Durchspülung mit normalem Blut nicht auswaschen. Solche Erfahrungen wurden besonders am isolierten Herzen gemacht. Sie betreffen teils die Zuckeraufnahme aus der Flüssigkeit, mit welcher es durchströmt wird, teils den Gesamtstoffwechsel, soweit sich derselbe aus dem Gaswechsel des überlebenden Organs erschließen läßt. In die erste Kategorie gehört der Befund, daß die Herzen thyreoidektomierter Tiere weniger Zucker aufnehmen als normale (401). Das gleiche Verhalten zeigen ferner, wenn auch nicht regelmäßig, die Herzen pankreasloser

Tiere und, wie schon besprochen, die Herzen adrenalinvergifteter Kaninchen. Die Zuckeraufnahme des isolierten Herzens ändert sich übrigens auch, wenn das Tier, dem es entnommen wurde, vorher unterkühlt oder überhitzt wurde. Und auch für diese Erscheinung konnte eine Veränderung der Schilddrüsenfunktion verantwortlich gemacht werden (461). Schließlich ist, wie noch zu besprechen, auch die Zuckersekretion der isolierten Leber pankreasloser Tiere eine stärkere als in der Norm, wiederum auch dann, wenn sie mit normalem Blut oder mit Ringerlösung durchströmt wird. In die zweite Kategorie fallen Beobachtungen von Evans und Starling (428), daß der Gaswechsel des isolierten Warmblüterherzens bei pankreasexstirpierten Tieren andere Werte ergibt als bei normalen. Es muß also der Chemismus und Stoffwechsel dieser Herzen irgendwie verändert sein, obschon sich zeigen läßt, daß ihre Fähigkeit zum Kohlehydratabbau nicht vermindert ist. Es genügt sogar, ein normales Tier vor dem Versuch einige Tage hungern zu lassen oder auf Fettkost zu setzen, um geänderte Werte für den respiratorischen Stoffwechsel seines Herzens zu erhalten (Rhode [430], Evans [431]). Da sich die stoffliche Zusammensetzung eines solchen Herzens während dieser kurzdauernden Hungerperiode kaum ändern dürfte — gerade das Herz hält z. B. seinen Glykogenbestand auch im Hunger mit großer Zähigkeit fest —, ist es naheliegend, auch diese Erscheinung auf eine Umstimmung der Blutdrüsentätigkeit zu beziehen. Wenn also bestimmte, durch eine Dysfunktion des innersekretorischen Apparates hervorgerufene Abnormitäten des Stoffwechsels und Stoffaustausches sich an den isolierten Organen noch sehr deutlich nachweisen lassen, ist nicht einzusehen, warum dies nicht auch bei eventuellen Störungen des Kohlehydratabbaues der Fall sein sollte, wenn dieser letztere tatsächlich in der Norm durch Hormone reguliert würde.

Die Versuche an isolierten Organen werden gewöhnlich in der Weise angestellt, daß man sie während ihrer Tätigkeit mit zuckerhaltigem Blut oder zuckerhaltigen Salzlösungen (Ringer, Locke usw.) durchströmt. In diesem Falle stehen dem Organ zwei Kohlehydratquellen zur Verfügung: die Dextrose der Durchströmungsflüssigkeit, und die eigenen Kohlehydratbestände. Letztere bestehen aus Glykogen, freier Glukose, eventuell Glukosederivaten wie Laktazidogen (Hexose-Phosphorsäure). Im quergestreiften Muskel kommen überdies noch gewisse dextrinartige Polysacharide in anscheinend ziemlich beträchtlicher Menge vor, wahrscheinlich Zwischenstufen zwischen Glykogen und Dextrose (378). Durchströmt man z. B. ein schlagendes Herz mit zuckerhaltiger Flüssigkeit, so nimmt es eine gewisse Menge von Dextrose auf, die bei gleicher Frequenz wenigstens beim Kaninchen pro Gramm Herz und Stunde ziemlich konstant ist. Der Glykogengehalt dieser Herzen ändert sich dabei nicht wesentlich. Ob das Herz seinen Bedarf primär durch Verbrennung seines Glykogenvorrates bestreitet und den Abgang aus der aufgenommenen Dextrose immer wieder ersetzt oder ob die letztere direkt resp. nach Synthese zu Laktazidogen verbrannt wird, läßt sich nicht entscheiden. Wenn solche Herzen mit zuckerfreien Lösungen durchblutet werden, sind sie auf ihre eigenen Kohlehydratbestände angewiesen und ihr Glykogen verschwindet bis auf Spuren (399). Eine vollständige Bilanz des Kohlehydratstoffwechsels im Herzen und auch in anderen Organen läßt sich natürlich nur aufstellen, wenn man sowohl die Abnahme ihrer eigenen Bestände an Gesamtkohlehydrat als auch den aus der Durchströmungsflüssigkeit verschwundenen Zucker bestimmt. (Gaswechsel-

versuche ergeben in dieser Hinsicht zu unsichere Resultate.) In der Mehrzahl der Versuche wurde dieser Forderung nicht Rechnung getragen, so daß sie für die Frage des Zuckerverbrauchs im Pankreasdiabetes nicht verwertbar erscheinen. So haben z. B. Knowlton und Starling (432) in ihren bekannten Versuchen am Herzen pankreasdiabetischer Hunde nur die Abnahme der Zuckerkonzentration in der Durchblutungsflüssigkeit bestimmt. Sie fanden dieselbe geringer als bei den Herzen normaler Tiere und schlossen daraus auf eine primäre Störung des Oxydationsvermögens für Dextrose. Diese verminderte Zuckeraufnahme erwies sich in späteren Versuchen aus dem gleichen Institut (433—436) als kein regelmäßiger Befund; immerhin ist sie doch in der Mehrzahl der Fälle vorhanden, so daß man mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen darf, daß das Zuckerresorptionsvermögen der Herzen von pankreasdiabetischen Tieren gestört ist. Mehr aber kann man aus dieser Erscheinung nicht schließen. Wie schon bei dem ganz analogen Verhalten der Herzen adrenalindiabetischer Kaninchen erörtert wurde, beweist sie nichts für eine primäre Schädigung der Zuckeroxydation. Wenn der Zucker von der Herzmuskelzelle überhaupt nicht aufgenommen wird, vielleicht deshalb, weil ihre Membrandurchlässigkeit verändert ist, kann er natürlich auch nicht abgebaut werden. Möglicherweise haben diese Herzen geradesoviel Zucker ihren eigenen Beständen zur Verbrennung entnommen als die normalen Herzen der Durchblutungsflüssigkeit. Selbst wenn sie aber für die gleiche Arbeitsleistung weniger Kohlehydrat verwendet hätten als normale, könnte dies ebensogut sekundäre Folge der mangelhaften Zuckeraufnahme sein. Versuche von Evans haben nämlich gezeigt, daß bei normalen Herzen Zusatz von Zucker zur Durchströmungsflüssigkeit die Kohlensäureabgabe und den respiratorischen Quotienten erhöht. Es scheint also, daß die Herzen die gleiche Arbeitsleistung durch Verbrennung verschiedener Substrate bestreiten könne und sich in der Auswahl derselben nach dem dargebotenen Material richten. Eine exakte Bestimmung des Glykogenverbrauchs, wie sie zur Aufstellung einer vollständigen Bilanz des Kohlehydratstoffwechsels notwendig wäre, ist beim Herzen nicht möglich. Der Glykogengehalt verschiedener Herzen schwankt schon bei normalen Tieren sehr stark. bei pankreasdiabetischen scheinbar noch mehr. Für gewöhnlich liegt er bei diesen letzteren höher (Cruishank [435]). Berechnungen des Glykogenschwundes durch Vergleich mit Durchschnittswerten sind daher sehr unzuverlässig. Ein Ausweg aus dieser Schwierigkeit hat sich jedoch in Versuchen von Cruishank sowie Patterson und Starling (433) ergeben. Wurde die Tätigkeit der Herzen pankreasdiabetischer Tiere durch Adrenalinzusatz zur Durchblutungsflüssigkeit gesteigert, so schwanden ihre eigenen Glykogenvorräte bis auf Spuren, ganz so wie dies bei den Herzen normaler Tiere der Fall ist. Diese Herzen bauen also ihre eigenen Kohlehydratbestände genau so ab wie normale. Überdies wuchs aber auch die Zuckeraufnahme aus der Durchblutungsflüssigkeit zu gleich hohen Werten an wie bei den Herzen normaler Tiere, die denselben Bedingungen unterworfen waren. Durch diese Versuche ist also der vollständige Beweis erbracht, daß die Herzen diabetischer Tiere Kohlehydrate gerade so verbrennen können wie die Herzen normaler Tiere.

Auch viele Versuche an anderen Organen lassen keine vollständige Bilanzierung des Zuckerverbrauches zu und sind deshalb für die in Diskussion stehende Frage nicht verwendbar. Dies gilt z. B. von den Untersuchungen von Landsberg (397),

in welchen die Extremitätenmuskulatur pankreasdiabetischer Hunde mit Zuckerlösungen durchblutet wurde und wieder nur der Zuckerverlust der letzteren bestimmt wurde. Es ließ sich kein Unterschied zwischen den Muskeln pankreasdiabetischer und normaler Tiere in dieser Hinsicht feststellen, und zwar sowohl bei Muskelruhe als bei Muskeltätigkeit. Der quergestreifte Muskel zeigt also im Gegensatz zum Herzen auch im Pankreasdiabetes normale Fähigkeit zur Zuckeraufnahme. Ob aber der aus der Durchströmungsflüssigkeit entnommene Zucker tatsächlich verbrannt oder nur in irgendeiner Form gespeichert wurde, geht aus diesen Versuchen nicht hervor, da Bestimmungen des Kohlehydratgehaltes der Muskeln nicht vorgenommen wurden. Der gleiche Einwand trifft auch jene Versuche, die von verschiedenen Autoren (Macleod und Pearce [437], Kraus und Seiner [438], Patterson und Starling [433]) an eviszerierten Tieren angestellt wurden. Es wurden teils bei normalen, teils bei pankreasdiabetischen Tieren die Eingeweide einschließlich der Leber entfernt und der Abfall des Blutzuckers in den nächsten Stunden nach der Operation verfolgt. Im wesentlichen stellt ein solches Tier nur ein Herz- und Muskelpräparat vor. Das Tempo des Abfalls war in den einzelnen Versuchen sehr verschieden, so daß dieselben schon deshalb nicht recht beweiskräftig sind. Jedenfalls ergab sich kein deutlicher Unterschied zwischen normalen und diabetischen Tieren. Inwieweit aber der aus dem Blut verschwundene Zucker wirklich verbrannt wird, ist bei einer derartigen Versuchsanordnung nicht ersichtlich. Analoges gilt von den Versuchen von Kraus und Verzar (425) am überlebenden, in zuckerhaltiger Ringerlösung suspendierten Darm. — Wurde in den bisher besprochenen Experimenten einseitig nur der Zuckerschwund der Durchblutungsflüssigkeit berücksichtigt, so verfallen Untersuchungen von Forschbach und Schäfer über den Kohlehydratabbau der Extremitätenmuskeln pankreasdiabetischer Hunde in den entgegengesetzten Fehler. Diese Autoren bestimmten die Abnahme der Gesamt-Kohlehydrate einer Extremität während der Arbeit und fanden einen deutlichen Unterschied zwischen normalen und diabetischen Tieren. Bei ersteren nahm der Kohlehydratbestand sehr stark ab, bei letzteren so gut wie gar nicht. Sie unterließen es aber, die Zuckeraufnahme aus dem Blut zu bestimmen, was um so mehr ins Gewicht fällt, als beim normalen Tier der Kohlehydratgehalt der Muskeln hoch, der des Blutes relativ niedrig liegt, während beim diabetischen Hund der Blutzucker hoch ist, die Muskulatur aber nur sehr geringe Eigenbestände an Kohlehydraten aufweist. Sehr wahrscheinlich wird daher von den letzteren Tieren in erster Linie der aus dem Blute entnommene Zucker als Brennmaterial benützt. Hierauf haben bereits Lesser (439) und O. Loewi (421) hingewiesen, und der letztere konnte die Berechtigung dieses Einwandes auch experimentell erhärten. Im quergestreiften Muskel des normalen Frosches nimmt der Kohlehydratgehalt während der Arbeit deutlich ab. Wurden die Frösche aber von vornherein kohlehydratarm gemacht, dann war auch bei normalen Tieren keine deutliche Verringerung der an sich niedrigen Kohlehydratbestände des Muskels durch Arbeitsleistung zu erzielen. Andererseits konnte Lesser zeigen, daß beim pankreasdiabetischen Frosch, bei welchem die Muskeln längere Zeit ihre Glykogenbestände relativ hoch erhalten können, durch die Arbeit eine deutliche Abnahme derselben erfolgt. Exakte vergleichende Bilanzen über den Kohlehydratabbau im quergestreiften Muskel normaler und pankreas-

diabetischer Tiere hat aber erst Parnas (49) aufgestellt. Er benützte den isolierten Muskel des Frosches, der bekanntlich auch ohne Zirkulation durch längere Zeit in ganz normaler Weise Arbeit leisten kann. Es ergab sich ein völlig gleiches Verhalten des Kohlehydratabbaues wie beim normalen Tier. Sowohl die Abnahme des Gesamtkohlehydratgehaltes in der Ruhe und bei der Arbeit war identisch als auch die Milchsäurebildung bei anoxybiotischer, der Milchsäureschwund bei oxybiotischer Arbeit, schließlich auch der Sauerstoffverbrauch bei der Erholungsatmung.

Ob im Pankreasdiabetes auch der Zuckerabbau in der Leber in normaler Weise vor sich geht, läßt sich mit Sicherheit nicht entscheiden. Wenn man eine normale Leber mit zuckerreicher Flüssigkeit durchströmt, so nimmt die Zuckerkonzentration der letzteren ab, ihr Milchsäuregehalt zu. Der Zucker wird also in die Leberzelle aufgenommen und dort zum Teil zu Milchsäure abgebaut. Durchblutet man umgekehrt mit milchsäurehaltigen Blutgemischen, so reichern sich dieselben an Zucker an. Milchsäure muß also in der Leber zu Dextrose aufgebaut und der entstandene Zucker — entsprechend der Tendenz der überlebenden Leber zur Zuckerabgabe — an das Blut abgegeben worden sein. Die Reaktion Glukose — Milchsäure ist also reversibel. In der Leber pankreasdiabetischer Tiere scheint das Gleichgewicht dieser Reaktion nach der Seite der Glukose verschoben zu sein. Wenn man eine solche Leber mit zuckerreichem Blut durchströmt, nimmt der Milchsäuregehalt desselben nicht zu, sondern ab, während sein Gehalt an Dextrose wächst (Embden und Isaac). Die Leber des pankreaslosen Tieres kann also Dextrose nicht mehr zu Milchsäure abbauen, wohl aber aus Milchsäure Dextrose aufbauen. Dieses Verhalten kann verschieden gedeutet werden. Es ist denkbar, daß das Abbauvermögen der Leber für Dextrose oder überhaupt für Kohlehydrat primär gestört ist, etwa deshalb, weil die Leber sich ganz auf Fettstoffwechsel eingestellt hat, wie Embden und Isaac (440) vermuten. Es ist aber auch möglich, daß die Fähigkeit zur Zuckeroxydation als solche nicht geschädigt ist, sondern daß der Abbau der Dextrose zu Milchsäure nur deshalb ausbleibt, weil die Leberzelle Zucker aus dem Blute überhaupt nicht aufnimmt (primäre Schädigung der Zuckerresorption) oder, wenn sie welchen aufnimmt, ihn — ihrer gesteigerten Tendenz zur Zuckerausschüttung entsprechend — gleich wieder an das Blut abgibt. Lävulose, bezüglich welcher das Resorptionsvermögen der diabetischen Leber, wie auch aus anderen älteren Erfahrungen (Minkowski) hervorgeht, weniger geschädigt zu sein scheint, wird auch teilweise noch zu Milchsäure abgebaut.

Durch die Versuche von Parnas wurde in überzeugender Weise nachgewiesen, daß im Pankreasdiabetes, und zwar auch in späteren Stadien desselben der Kohlehydratabbau, der sich im Eigenstoffwechsel (Ruhe- und Betriebsstoffwechsel) der Muskulatur vollzieht, also der wichtigste und quantitativ bedeutendste Teil des Kohlehydratabbaues ungestört abläuft. Eine primäre Schädigung des Oxydationsvermögens für Kohlehydrate kann demnach zur Erklärung der diabetischen Hyperglykämie nicht herangezogen werden. Da der Ausfall anderer Elementarfunktionen des Kohlehydratstoffwechsels nicht in Betracht kommt, sind wir daher berechtigt, den Pankreasdiabetes als eine direkte Regulationsstörung aufzufassen. Somit erwächst die weitere Aufgabe zu untersuchen, welche Glieder aus der Kette der regulierenden Vorgänge in erster Linie betroffen sind.

Die Steigerung der Zuckerausschüttung aus der Leber. (Die Störung der Zuflußseite der Regulation.) — Daß die Zuckerabgabe der Leber an das Blut über die Norm erhöht sein muß, geht schon aus der allgemeinen Erwägung hervor, daß eine dauernde Hyperglykämie ohne eine solche Steigerung der Zuckerabgabe nicht zustande kommen kann. Es wird weiter wahrscheinlich gemacht, wenn auch nicht zwingend bewiesen, durch den Umstand, daß trotz dauernder Hyperglykämie die Leber glykogenarm bleibt. Die Zunahme der Glykosesekretion wird deshalb allerseits zugegeben, auch von den Anhängern der Oxydationstheorie, welche in ihr allerdings erst eine sekundäre Folge der primären Abbaustörung sehen. Auch an der isolierten Leber läßt sich die gesteigerte Zuckerausschüttung noch demonstrieren. Bereits vor längerer Zeit hat Zuelzer (441) beobachtet, daß die Leber pankreasdiabetischer Hunde, wenn sie mit dem Blut normaler Tiere durchströmt wird, mehr Zucker an dasselbe abgibt als die Leber normaler Tiere. Diesen Befund konnte Lattes (442) später allerdings nicht bestätigen. Eindeutig aber läßt sich die Zunahme der Zuckerausschüttung bei Kaltblütern nachweisen. Fröhlich und Pollak (443) fanden, daß die isolierte Leber von pankreasexstirpierten Schildkröten auch bei Durchspülung mit Ringerlösung länger und mehr Zucker abgibt als das normale Organ. Lesser (444) beobachtete das gleiche Verhalten bei der Leber pankreasdiabetischer Frösche. Die Zuckersekretion der Leber ist also in gleicher Weise verändert wie bei Adrenalintieren (Zülzer) oder wie bei Durchblutung der isolierten Leber mit adrenalinhaltiger Flüssigkeit. Zuelzer hat denn auch angenommen, daß dieses Verhalten der Leber von pankreaslosen Tieren auf Adrenalinwirkung zu beziehen ist. Obwohl die Menge des Adrenalins im Blute solcher Tiere nicht größer ist als in der Norm, soll seine Wirksamkeit doch deswegen erhöht sein, weil sein Antagonist — das Pankreashormon — fehlt. Der Pankreasdiabetes wäre nach Zuelzers Ausdrucksweise eigentlich ein negativer Pankreas- und ein positiver Adrenalindiabetes. Diese Anschauung kann heute nicht mehr aufrecht erhalten werden. Wir wissen, daß Ergotoxin, welches die Adrenalinwirkung aufhebt, die Zuckerausscheidung im Pankreasdiabetes überhaupt nicht beeinflußt (Miculicich [186]). Weder ein absoluter noch ein relativer Adrenalinüberschuß kann also der Grund sein, daß die Zuckersekretion der Leber die Norm übersteigt. Man kann nur so viel sagen, daß durch die Entfernung des Pankreas ein Hormon, welches die Zuckerausschüttung der Leber hemmt, in Fortfall gekommen ist, so daß die Leber unter der Einwirkung der übrigen Faktoren, welche diese Funktion regulieren (restierende Blutdrüsen, Reaktion, Ionenlage usw.), mehr Zucker an das Blut abgibt. Zu diesen Faktoren dürfte aber Adrenalin weder beim normalen noch beim diabetischen Organismus gehören.

Daß die gesteigerte Zuckerausschüttung mit vermehrter Zuckerbildung einhergehen muß, ist selbstverständlich. Zunächst kommt wieder die Zuckerbildung aus Glykogen in Betracht. Lesser (445) hat den experimentellen Nachweis erbracht, daß die Hydrolysengeschwindigkeit des Glykogens in der isolierten Leber pankreasdiabetischer Frösche größer ist als in der Leber normaler Tiere. Da die Glykogendepots bei diesem Tempo der Glykogenolyse sich rasch erschöpfen müssen, trotzdem aber immer weiter Zucker in das Blut sezerniert wird, kann angenommen werden, daß die Zucker- resp. Glykogenneubildung aus Eiweiß, vielleicht auch aus Fett gleichfalls zunimmt. Daraus läßt

sich schließen, daß die zwangsläufige Verknüpfung von verstärkter Zuckersekretion resp. verstärkter Glykogenolyse und gesteigerter Zucker- resp. Glykogenneubildung aus Eiweiß usw., die beim normalen Tier besteht, auch im Pankreasdiabetes erhalten ist. — Wie beim Adrenalindiabetes kann man auch hier die Frage aufwerfen, ob die primäre Störung in einer vermehrten Zuckerbildung der Leber gelegen ist, wie dies v. Noorden und Lesser annehmen, und der überschüssige Zucker dann gleichsam passiv ins Blut abfließt, oder ob zunächst schon der Ausgleich der Zuckerkonzentration zwischen Leberzelle und Blut abnorm verläuft und erst hierdurch die Zunahme der Glykogenolyse sekundär ausgelöst wird. Wiederum wird man zur Entscheidung dieser Frage sein Augenmerk auf das Verhältnis zwischen der Höhe des Zuckerspiegels in der Leber und der des Blutes richten müssen. Diesbezügliche Daten sind in der Arbeit von Palmer (32) enthalten. Die Relation Zuckerspiegel der Leber : Zuckerspiegel des Blutes wechselt in den verschiedenen Versuchen, die er an pankreasdiabetischen Hunden ausgeführt hat, sehr stark. Immerhin läßt sich die auffällige Tatsache feststellen, daß in einer ganzen Reihe von Fällen das Zuckerniveau der Leber beträchtlich tiefer liegt als das des Blutes, so daß man annehmen muß, daß hier Zucker von der Leber entgegen dem Konzentrationsgefälle an das Blut abgegeben wird. Der Befund ist um so bemerkenswerter, als die Analyse wegen der gesteigerten Tendenz der diabetischen Leber zu Glykogenolyse gerade hier besonders leicht zu hohe Werte für den Zuckergehalt der Leber ergeben kann. Ein gleichartiges Verhalten findet sich weder bei normalen noch bei adrenalin- oder phloridzindiabetischen Tieren. Immer liegt der Leberzucker in gleicher Höhe wie der Blutzucker oder höher. Es kann also mit der Reserve, die durch die methodische Unsicherheit solcher Bestimmungen vorläufig geboten ist, vermutet werden, daß schon der erste Teilprozeß der Zuckerausschüttung, das ist der Übertritt der Dextrose aus der Leberzelle in das Blut im Pankreasdiabetes primär geschädigt ist, daß der Verteilungsvorgang zwischen Leber und Blut in abnormer Weise verläuft. Auch wenn man eine solche primäre Parasekretion des Zuckers aus der Leberzelle als erwiesen ansieht, ist es nicht statthaft, das abnorme Verhalten der anderen Teilprozesse des Zuckerzuflusses, einfach als sekundäre Reaktion auf diese Sekretionsstörung aufzufassen. Dies gilt insbesondere von der Steigerung der Glykogenolyse; denn der Zuckerspiegel der Leberzelle ist trotz der Parasekretion höher als in der Norm, der Glykogenabbau zu Zucker sollte also geringer und nicht stärker sein wie bei normalen Tieren. Man muß annehmen, daß die Störung der Zuflußseite der Regulation sich in der pathologischen Zuckersekretion nicht erschöpft, sondern daß auch das auf S. 424 erörterte Verhältnis zwischen der Höhe des Zuckerspiegels der Leber und dem Ausmaß der Glykogenolyse gegen die Norm verändert ist. Dagegen ist, wie schon erwähnt, das Verhältnis zwischen Glykogenabbau und Glykogenneubildung aus Eiweiß anscheinend normal.

Mit der Tendenz der diabetischen Leber zu gesteigerter Zuckerausschüttung dürfte eine andere Erscheinung zusammenhängen, der für die Erklärung der besonderen Labilität des Blutzuckers beim Diabetes eine gewisse Bedeutung zukommt. Fröhlich und Pollak (443) konnten zeigen, daß die Leber pankreasdiabetischer Schildkröten gegen Adrenalin besonders empfindlich ist, schon auf subminimale Adrenalinkonzentrationen anspricht und dabei mehr Zucker

an das Blut abgibt als die normale Leber. Daß auch der pankreasdiabetische Hund auf Adrenalin besonders stark reagiert, indem seine Glukosurie relativ stärker zunimmt, als dies nach dem Verhalten normaler Hunde zu erwarten wäre, wurde schon früher nachgewiesen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß diese erhöhte Empfindlichkeit der Leber sich generell auf alle sympathikomimetische Reize bezieht und der Grund ist, daß manche Fälle von Diabetes auf nervöse Erregungen, wie psychische Traumen usw., mit so starker Zunahme ihrer Zuckerausscheidung reagieren. Da ferner im intermediären Stoffwechsel, speziell im Eiweißstoffwechsel Substanzen entstehen, denen eine sympathikomimetische Reizwirkung zukommt, kann auch die besondere Eiweißempfindlichkeit mancher Fälle von Diabetes auf diese Weise erklärt werden [1]) (Pollak [251]).

Die Zuckeraufnahmsfähigkeit der Leber und anderer Organe im Pankreasdiabetes (die Störung der Abflußseite der Regulation) [2]). — Die Störung der exogenen Regulation im Diabetes, die aus der Zunahme der Glykosurie nach Kohlehydratzufuhr seit langem bekannt ist, wurde in den letzten Jahren an der Hand von Blutzuckerkurven, sowohl beim diabetischen Menschen als beim pankreaslosen Hund, vielfach studiert. In einem Teil der Fälle steigt der Gipfel der Kurve abnorm hoch an, bei anderen ist die Differenz zwischen Ausgangswert und Maximum zwar nicht wesentlich größer als in der Norm, der Verlauf der Kurve aber stark verlängert und erstreckt sich gelegentlich über mehrere Stunden. Zum großen Teil ist diese Störung sicher auf das unrichtige Verhalten der Zuckerausschüttung aus der Leber zu beziehen. Die notwendige Eindämmung dieses Prozesses bei Zuckerzufuhr bleibt aus, da die Leber ähnlich wie im Adrenalindiabetes unter der ständigen Wirkung eines zuckermobilisierenden Reizes steht. Auch hier läßt sich diese Annahme durch Versuche mit Lävulosezufuhr direkt beweisen. Isaac hat bei einem mittelschweren Diabetiker eine Blutzuckerkurve nach Lävulosezufuhr angelegt und dabei wiederum Dextrose und Lävulose getrennt bestimmt. Die Partialkonzentration der Lävulose verhielt sich ähnlich wie beim Gesunden, die der Dextrose nahm dagegen stark zu, statt wie beim normalen

[1]) Es ist nicht zulässig, aus dieser erhöhten Empfindlichkeit der Leber gegen sympathische Reize eine gesteigerte Erregbarkeit des ganzen Sympathikus abzuleiten, eine Anschauung, die eine Zeitlang durch Loewis (446) Beobachtung der Adrenalinmydriasis bei Diabetikern nahegelegt wurde. Die erhöhte Anspruchfähigkeit der Leber läßt sich ebensogut durch eine größere Labilität ihres Fermentmechanismus erklären, da die Wirksamkeit eines Reizes vom Zustande des Erfolgsorgans wesentlich abhängt. Das Loewische Phänomen findet sich übrigens nicht in allen Fällen von Diabetes. Manche Autoren (447) betrachten es nur als eine sekundäre Folge der Hyperglykämie. Von einer allgemeinen Übererregbarkeit des sympathischen Nervensystems im Diabetes kann jedenfalls keine Rede sein; der Pankreasdiabetes ist keine Sympathikusneurose.

[2]) Nachtrag bei der Korrektur: Arnoldi (465) hat kürzlich eine Theorie publiziert, nach welcher die Hyperglykämie im Pankreasdiabetes in erster Linie durch eine Störung des Zuckerabflusses aus dem Blut in die Gewebe bedingt sein soll. Diese Störung soll die Folge einer Änderung des Elektrolytgleichgewichtes, resp. damit verbundenen Alteration der Protoplasmagrenzschicht der Zellen sein. Aus den Erörterungen dieses und des vorhergehenden Kapitels geht zur Genüge hervor, daß eine solche Theorie als zu einseitig abgelehnt werden muß. Viele experimentelle Erfahrungen lassen sich durch dieselbe nicht erklären. Daß andererseits eine Erschwerung des Zuckerabflusses im Diabetes vorhanden und an der Störung der (exogenen) Regulation mitbeteiligt sein dürfte, wird durch die nachstehenden Ausführungen wahrscheinlich gemacht.

Menschen abzunehmen. Ähnliche Vorstellungen kann man sich auch über den Verlauf der Blutzuckerkurve nach Galaktosezufuhr bilden. Nach R. Bauer (309) scheidet sowohl der leichte wie der schwere Diabetiker nach 100 g Galaktose ungefähr gerade soviel von diesem Zucker aus wie der Gesunde. Es ist also wahrscheinlich, daß die Entlastung des Blutes von Lävulose und Galaktose, an der sicher die Leber besonders beteiligt ist, ungestört vor sich geht. Dagegen nimmt, wie schon aus älteren Untersuchungen bekannt ist, die Menge der ausgeschiedenen Dextrose beim Diabetiker nach Lävulose- und Galaktosezufuhr deutlich zu. Die normale Resorptionsfähigkeit der Leber für blutfremde Zuckerarten könnte zu der Annahme verleiten, daß das Resorptionsvermögen der Leber und anderen Organe für alle Zuckerarten, also auch für Dextrose intakt ist, so daß man die Störung der exogenen Regulation bei Dextrosezufuhr einzig und allein auf das regulationswidrige Verhalten der Zuckerausschüttung beziehen müßte. Es ist aber keineswegs sicher, daß das, was für Lävulose und Galaktose gilt, auch für Dextrose richtig ist. Jedenfalls ist vorderhand nicht auszuschließen, daß die Leber nicht nur mehr Zucker sezerniert, sondern auch in ihrer Fähigkeit, Dextrose aus dem Blute aufzunehmen, geschädigt ist. Einige Beobachtungen sprechen in diesem Sinne. Die Störung der exogenen Regulation ist bekanntlich ein Frühsymptom des Diabetes und tritt zu einem Zeitpunkt auf, wo die endogene Regulation noch ungestört sein dürfte, wie aus der normalen Höhe des Blutzuckers im Nüchternzustand zu erschließen ist. Das ist ja für den leichten Diabetiker eine längst bekannte Tazsache. Neuerdings wurde es von Allen (448) beim partiellen Pankreasdiabetes des Hundes genauer untersucht. Wurden $^7/_8$—$^9/_{10}$ des Pankreas entfernt, so zeigten die Hunde im Hunger noch normale Blutzuckerwerte, nach Glukosezufuhr aber bereits die charakteristische Erhöhung und Verlängerung der Blutzuckerkurve. In solchen Fällen kann man kaum eine primäre Steigerung der Zuckerausschüttung annehmen, sonst müßte ja bereits der Nüchternwert des Blutzuckers über der Norm liegen. Man könnte höchstens wieder, ähnlich wie das bei gewissen Leberkrankheiten der Fall zu sein scheint, vermuten, daß die Zuckersekretion der Leber im Hunger sich zwar noch in normalen Grenzen bewegt, aber bereits ihre Anpassungsfähigkeit an die Höhe des Blutzuckerspiegels insofern eingebüßt hat, als sie bei Zuckerzufuhr sich der entstandenen Hyperglykämie nicht mehr durch entsprechende Einschränkung akkommodieren kann. Ebensogut ist es aber auch möglich, daß die Zuckersekretion der Leber noch regulationsgemäß verläuft, ihr Resorptionsvermögen jedoch bereits gelitten hat. Allen vermutet übrigens, daß schon in der Norm das Pankreas bei Zuckerzufuhr stärker beansprucht wird und daß in seinen Versuchen der funktionsfähige Pankreasrest zwar noch ausreicht, um den Blutzuckerspiegel im Hunger auf normaler Höhe zu erhalten, der Mehranforderung bei Zuckerbelastung aber nicht mehr gewachsen ist. Einen weiteren Hinweis darauf, daß das Resorptionsvermögen der Leber und auch anderer Organe für Zucker gesunken ist, entnehme ich wiederum den Versuchen von Palmer. Bei pankreasdiabetischen Hunden steigt nach Zuckerinfusion der Gewebszucker sowohl in der Leber als auch in der Muskulatur (Herz, Haut usw.) beträchtlich an. Aber auch hier zeigt ein Vergleich mit normalen Tieren, daß zwar nicht in allen aber doch in vielen Fällen der Zuckergehalt der einzelnen Organe im Verhältnis zu dem des Blutes zurückbleibt, so daß man den Eindruck gewinnt, daß ihre Aufnahmsfähigkeit für Dextrose

herabgesetzt ist. Es ist deshalb durchaus möglich, daß auch auf der Abflußseite der Regulation eine Störung der Verteilungsvorgänge anzunehmen ist[1]). Ob dieselbe der Störung auf der Zuflußseite koordiniert oder irgendwie subordiniert ist, läßt sich allerdings vorläufig nicht erkennen.

Diese supponierte Herabsetzung des Resorptionsvermögens für Glukose findet zunächst in Versuchen an überlebenden Organen nur eine geringe Stütze. Einzig die schon erwähnten Befunde am überlebenden Herzen aus dem Institut von Starling sprechen in diesem Sinne. Die Zuckeraufnahme überlebender Extremitätenmuskeln erfolgt nach Landsberg im Pankreasdiabetes in gleicher Weise wie in der Norm, ebenso die des Darmes nach Verzar und Kraus (425c). Die Versuche an der überlebenden Leber sind aus dem schon erwähnten Grunde schwer zu deuten, daß sich gesteigerte Zuckerabgabe von verminderter Zuckeraufnahme praktisch nicht unterscheiden läßt. Lävulose wird übrigens nach Versuchen von Embden und Isaac (440) auch von der isolierten Leber des pankreasdiabetischen Tieres in Dextrose verwandelt, daher offenbar gut resorbiert.

Strittig ist ferner die Frage, ob der an die Zuckeraufnahme sich anschließende Prozeß der Glykogenbildung im Pankreasdiabetes normal verläuft oder gleichfalls gestört ist. Daß sich in der überlebenden Leber pankreasdiabetischer Hunde, wenn sie mit Lösungen von höherer Zuckerkonzentration durchblutet wird, im Gegensatz zur normalen Leber kein Glykogen ansammelt, hat Barrenscheen (108) gezeigt. Der Schluß, den er daraus zieht, daß die Fähigkeit zur Glykogensynthese erloschen sei, ist aber nicht berechtigt. Der jeweilige Glykogengehalt entspricht natürlich der Bilanz aus Glykogenbildung und Glykogenabbau; letzterer ist in der diabetischen Leber sicher gesteigert, weshalb der Glykogenaufbau auch dann der Beobachtung entgehen müßte, wenn er sich im normalen Ausmaß vollziehen würde. Überdies steht nicht einmal fest, ob die überlebende Leber der diabetischen Tiere überhaupt Dextrose aus der durchfließenden Flüssigkeit aufnehmen kann und, wenn sie dies kann, ob sie dieselbe nicht sofort wieder an das Blut abgibt. Mit dieser Auffassung steht es auch in gutem Einklang, daß die Leber von Phloridzintieren gleichfalls kein Glykogen zu stapeln vermag; denn auch in ihr herrscht gesteigerte Glykogenolyse und gesteigerte Tendenz zur Zuckersekretion, die in den erhöhten Zuckeransprüchen des Blutes begründet ist. Vollkommen unmöglich ist jedenfalls die Aufstapelung von Glykogenvorräten auch im schweren Diabetes nicht. Gelegentlich findet man sogar bei demselben noch sehr beträchtliche Glykogenbestände in der Leber (Löschke, Helly [449]). Paulesco (450) konnte dies in einer mir nur im Referat zugänglichen Arbeit auch beim totalen Pankreasdiabetes des Hundes nachweisen. Er bestimmte den Glykogengehalt eines Leberlappens, der gleichzeitig mit dem Pankreas exstirpiert wurde und, fütterte das Tier nachher reichlich mit Kohlehydraten. Nach einiger Zeit wies die Leber einen höheren prozentischen Glykogengehalt auf als während der Operation.

---

[1]) Nachtrag bei der Korrektur: Für eine Störung der Zuckeraufnahme spricht eine soeben erschienene Mitteilung von E. Geiger und O. Loewi (464). Die Leber normaler Frösche nimmt deutlich Zucker auf, wenn man sie mit Serum gesunder Menschen durchströmt, nicht dagegen bei Durchblutung mit Diabetikerserum. Eine primäre Änderung des Bindungszustandes der Lipoide im Diabetikerblute ist möglicherweise die Ursache dieser Erscheinung. Nach diesen Versuchen würde also die Abnahme des Zuckerresorptionsvermögens im Diabetes nicht auf einer Veränderung der Organe (Leber) beruhen, sondern auf einer besonderen Beschaffenheit des Blutes.

Auffallend ist es aber, daß in späteren Stadien des Pankreasdiabetes auch die Muskeln sehr glykogenarm werden. Da der Zuckerspiegel der Muskelzelle sicher höher liegt als in der Norm, sollte man einen besonders hohen Glykogengehalt erwarten, wenn die Glykogensynthese in normaler Weise ausgelöst würde. Eine primäre Steigerung der Glykogenolyse, die die Synthese überkompensieren würde, auch in den Muskeln anzunehmen, liegt kein Grund vor. Man kommt daher zu der Vermutung, daß die Regulationsstörung sich auch auf dieses Glied der Kette von Vorgängen, die den Abflußteil der Regulation bildet, erstreckt, daß die Zellen gleichsam für den Aufbaureiz, den die Zunahme ihres eigenen Zuckergehaltes in der Norm auf sie ausübt, unempfindlich geworden sind.

Unempfindlich scheinen sie aber auch für den Abbaureiz einer höheren Zuckerkonzentration zu sein. Wie schon mehrfach erwähnt, bleibt die Zunahme der Kohlensäureausscheidung resp. der Anstieg des respiratorischen Quotienten nach Zuckerzufuhr im Pankreasdiabetes aus. Das gilt wieder sowohl für den diabetischen Menschen (Johannsen (407), Bernstein und Falta u. a.), als auch für den pankreasdiabetischen Hund (Verzar [425]). Die Zunahme der Zuckerkonzentration in den Geweben, welche nach Kohlehydratzufuhr eintritt, hat nicht mehr wie beim normalen Organismus automatisch zur Folge, daß ein Teil des überschüssigen Zuckers sogleich in die Verbrennung einbezogen wird, wobei er eine äquivalente Menge von Fett aus der Zersetzung verdrängt. Während also der Abbau der Kohlehydrate im Eigenstoffwechsel der Organe geradeso wie in der Norm vor sich geht, versagt nur jener Teil des Zuckerabbaues, der mit der Zufuhr von Nahrungszucker automatisch verknüpft ist und offenbar dem Zweck dient, die übernormale Zuckerkonzentration der Gewebe, in zweiter Linie auch die des Blutes zu beseitigen [1]), d. h. es ist nur jener Teil der Zuckerzersetzung gestört, der mit der Blutzuckerregulation eng zusammenhängt, während der dem eigentlichen Kraftwechsel dienende Teil normal funktioniert. Daß der Anstieg des respiratorischen Quotienten nach Kohlehydratzufuhr ausbleibt, ist demnach kein Zeichen einer prinzipiellen Schädigung der Zuckeroxydation, sondern ein Symptom der Regulationsstörung, die den Pankreasdiabetes charakterisiert. Verzar hat die zeitlichen Verhältnisse dieser Störung genauer verfolgt. In den ersten Tagen nach der Pankreasexstirpation nimmt der respiratorische Quotient auf Zufuhr von Dextrose und Lävulose noch zu, obwohl bereits vom ersten Tage ab Hyperglykämie und wahrscheinlich auch Hyperglykhistie stark ausgeprägt sind. Erst vom vierten Tage ab — es ist dies nicht in allen Versuchen gleich — bleibt die Reaktion aus. Der Ausfall kann also nicht darauf bezogen werden, daß die Gewebe schon vor der Zuckerzufuhr mit Dextrose übersättigt und deshalb für den Abbaureiz unempfindlich geworden

[1]) Parnas (49) hält es für wahrscheinlich, daß die Mehrverbrennung von Zucker, die in der Norm nach Kohlehydratzufuhr eintritt, ausschließlich oder vorwiegend in der Leber stattfindet. Das Ausbleiben der Oxydationsreaktion im Pankreasdiabetes würde dann besagen, daß die Leber zugeführten Zucker nicht mehr abzubauen vermag, also das gleiche, was auch Embden und Isaac (440) an der isolierten Leber pankreasloser Hunde festgestellt haben. Mit dieser Auffassung von Parnas steht aber in Widerspruch, daß Czerna und Kelemen (452) bei Tieren, denen die Leber exstirpiert wurde, nach Zuckerzufuhr noch eine deutliche Zunahme der Kohlensäureausscheidung und des respiratorischen Quotienten festgestellt haben. Ferner hat Evans (198) gezeigt, daß das isolierte Herz nach Zusatz von Glukose zur Durchströmungsflüssigkeit mehr Kohlensäure bildet als vorher.

sind, sonst müßte er auch in den ersten Tagen beobachtet werden. Dieses relativ späte Auftreten des sogenannten Verzareffektes legt aber den Gedanken nahe, daß derselbe überhaupt nicht in direktem Zusammenhang mit dem Ausfall der Pankreasfunktion steht, sondern durch sekundäre Veränderungen zu erklären ist. Lesser und ebenso Parnas beschuldigen in dieser Hinsicht den Glykogenmangel resp. die Verminderung der Glykogenbeständigkeit in der Leber und stützen diese Auffassung durch den Hinweis auf die Befunde von Johannsen u. a., daß auch beim normalen Organismus der Anstieg des respiratorischen Quotienten nach Zuckerzufuhr ausbleibt, wenn Hunger oder kohlehydratfreie Diät dem Versuch vorausgegangen sind, wenn also die Leber glykogenarm ist. Die Fähigkeit des verfütterten Zuckers, eine äquivalente Menge Fett aus der Verbrennung zu verdrängen, und die Stabilität des Glykogens in der Leber sollen diesen Autoren zufolge zwei Vorgänge sein, die irgendwie zwangsläufig miteinander verknüpft sind. Man kann aber meiner Ansicht nach ebensogut annehmen, daß die primäre Ursache für das Versagen der Oxydationsreaktion in der Azidose gelegen ist, die in beiden Fällen, beim hungernden wie beim pankreasdiabetischen Organismus nachweisbar wird und die ihrerseits auch die Tendenz der Leber zur Glykogenolyse begünstigen und dadurch auch teilweise für die Glykogenarmut verantwortlich sein könnte.

Zusammenfassend lassen sich die Veränderungen, die der Mechanismus der Blutzuckerregulation im Pankreasdiabetes erleidet, folgendermaßen darstellen: Die wichtigste Störung betrifft jedenfalls die Zuckerausschüttung aus der Leber. Diese ist stärker, als sie dem jeweiligen Stande des Blutzuckerspiegels entsprechend zu sein hätte. Der adäquate Reiz des letzteren bestimmt ihre Intensität nicht mehr ausschließlich wie in der Norm, ja er scheint sogar gänzlich außer Kontakt mit ihr geraten zu sein. Die weitere Analyse ergibt, daß von den Teilprozessen, aus denen sich der Akt der Zuckerausschüttung zusammensetzt, mehrere betroffen sind. Schon der Ausgleich der Zuckerkonzentration zwischen Leberzelle und Blut dürfte anders vor sich gehen als in der Norm. Weiterhin ist auch das Verhältnis zwischen dem Ausmaß der Glykogenolyse und dem Zuckergehalt der Leberzellen insofern verändert, als trotz übernormaler Höhe des letzteren Glykogen in beschleunigtem Tempo hydrolysiert wird, anstatt daß Zucker zu Glykogen aufgebaut wird. Dieses pathologische Verhalten der Zuckermobilisierung in der Leber würde ausreichen, um die dauernde Hyperglykämie zu erklären. Es sind aber auch Anhaltspunkte dafür vorhanden, daß der Abfluß des Zuckers aus dem Blute in die Gewebe nicht ordnungsgemäß vor sich geht, was bei dem regulationswidrigen Verhalten des Zuckerzuflusses schon für die endogene, insbesondere aber für die exogene Regulation eine weitere Erschwerung bedeuten muß. Auch bei den Abflußvorgängen scheint bereits der primäre Akt der Zuckerresorption seitens der Leber und anderer Organe, dessen Abhängigkeit vom Blutdrüsensystem auch aus anderen Erfahrungen hervorgeht (s. S. 429), geschädigt zu sein. In weiterer Folge dann die anschließenden Stoffwechselvorgänge der Glykogensynthese aus dem resorbierten Zucker und der Oxydation eines Teils des Zuckerüberschusses, also jener Vorgänge, welche bis zu einem gewissen Grade den Zuckerabfluß aus dem Blute erleichtern. Die Hyperglykämie, deren Erklärung das Kernproblem des Diabetes bildet, beruht daher nicht auf einer primären Schädigung des Kohlehydratstoffwechsels in den Organen, dessen ungestörter

Ablauf sich vielmehr nachweisen läßt, sondern auf dem unzweckmäßigen und unkoordinierten Ineinanderarbeiten jener Mechanismen, welchen die Aufrechterhaltung eines konstanten und für jede Art charakteristischen Blutzuckerniveaus obliegt. Danach ist also der Diabetes keine Stoffwechselstörung, sondern eine (direkte) Störung der Blutzuckerregulation (386)[1]). Daß der Stoffwechsel des Diabetikers von dem des Gesunden verschieden ist, ist eine sekundäre Folge dieser Regulationsstörung und erklärt sich aus den Bedingungen, unter denen ein glykogenarmer Organismus, der überdies dauernd Zucker durch den Harn verliert, seine energetischen Bedürfnisse befriedigen muß.

Wenn sich auch beweisen läßt, daß die Regulationsstörung im Pankreasdiabetes weder durch eine absolute, noch eine relative Hyperadrenalinämie bedingt sein kann, so muß man doch zugeben, daß sie in vielen Punkten große Ähnlichkeit mit der im Adrenalindiabetes resp. bei den Sympathikushyperglykämien zeigt. In beiden Fällen steht die Zunahme der Zuckerausschüttung seitens der Leber im Vordergrunde. In beiden finden sich aber auch Anhaltspunkte dafür, daß die Störung damit nicht erschöpft ist, sondern auch die Zuckerentnahme aus dem Blut nicht ordnungsgemäß verläuft, was speziell in dem gleichartigen Verhalten des isolierten Herzens bei beiden Diabetesformen zum Ausdruck kommt. Gewisse Unterschiede scheinen allerdings vorhanden zu sein. Das Verhältnis zwischen der Zuckerkonzentration des Blutes und der in den Geweben ist beim Pankreasdiabetes gegen die Norm verändert, wofür beim Adrenalindiabetes, soviel man bisher weiß, keine Anzeichen vorliegen. Die Entlastung des Blutes von Lävulose und Galaktose ist beim Pankreasdiabetes nicht verzögert, während wenigstens für gewisse nervöse Hyperglykämien die Verzögerung des Galaktoseabflusses aus dem Blute festgestellt wurde.

Die Beeinflußbarkeit der Hyperglykämie durch Pharmaka zur Differenzierung beider Diabetesarten heranzuziehen, stößt deshalb auf Schwierigkeiten, weil in beiden Fällen der Spontanverlauf der Blutzuckerkurve nicht gleichmäßig genug ist, um geringfügige Veränderungen desselben nach Zufuhr bestimmter Substanzen mit Sicherheit verwerten zu können. Daß Ergotoxin den Adrenalindiabetes hemmt, den Pankreasdiabetes unbeeinflußt läßt, sagt nichts über eine Verschiedenheit der Mechanismen, sondern nur über die Verschiedenheit des jeweiligen die Störung auslösenden Reizes. Ähnliches gilt wohl auch für Pituitrin, das sich nur gegen Adrenalin nicht gegen den Pankreasdiabetes als Antagonist erweist. Eine Herabsetzung der Hyperglykämie durch Alkali wird für beide Fälle angegeben, ist aber zu geringfügig, um aus dem schon angeführten Grunde über jeden Zweifel erhaben zu sein. Neuerdings fanden Elias und Weiß (454) eine deutliche Herabsetzung des Blutzuckers von Diabeteskranken durch Phosphat, und zwar sowohl durch saures als alkalisches. Wie sich der Adrenalindiabetes gegenüber dem Phosphation verhält, ist noch nicht untersucht.

Die Hyperglykämie, die Überschreitung des artcharakteristischen Normalwertes ist nicht die einzige Veränderung des Blutzuckers, die für den Pankreasdiabetes pathognomonisch ist. Mindestens ebenso charakteristisch ist die außer-

[1]) Von den verschiedenen Mechanismen, welche für die Konstanz der einzelnen Blutbestandteile zu sorgen haben, scheint nicht allein der den Blutzucker betreffende im Diabetes gestört zu sein. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß auch gewisse Veränderungen des Fetthaushaltes weniger auf eine Störung des Fettstoffwechsels als auf eine Schädigung der betreffenden Regulation zu beziehen sind. Speziell für die exogene Regulation des Blutfettes, die Entlastung des Blutes nach Fettzufuhr dürfte dies Geltung besitzen, wie aus Untersuchungen von Bang (453) hervorgeht. Die Kurve der Lipämie nach Fettzufuhr klingt im Diabetes bedeutend langsamer ab als beim Gesunden, was Bang auf eine verminderte Fähigkeit der Gewebe, speziell der Leber, Fett aus dem Blut zu resorbieren, zurückführt.

ordentliche Labilität des Blutzuckerspiegels bei dieser Krankheit, seine Abhängigkeit von Einflüssen, insbesondere solchen des Stoffwechsels, die auf den Zuckerspiegel des Gesunden ohne Wirkung bleiben. Man kann deshalb von einer Poikiloglykämie des Diabetikers sprechen im Gegensatz zu der Homoioglykämie des Normalen. Schon die Nüchternwerte zeigen in vielen Fällen auffallende Schwankungen, die kaum durch vorübergehende Besserungen oder Verschlechterungen des noch funktionsfähigen Pankreasrestes ausreichend erklärt werden können. Viel wahrscheinlicher ist es, daß die früher hervorgehobene besondere Empfindlichkeit der Leber gegen zuckermobilisierende Reize die Ursache dieser Labilität ist [1]). Als solche Reize kommen neben nervösen Einflüssen, insbesondere gewisse Produkte des intermediären Stoffwechsels in Betracht, von denen sich einzelne (Aminosäuren, Ketonsäuren) bereits experimentell als Zuckermobilisatoren erwiesen haben. Man kann annehmen, daß im normalregulierenden Organismus solche Reize noch unterschwellig bleiben, während sie im Pankreasdiabetes pathologische Dignität gewinnen. Daher auch die starke Zunahme der Hyperglykämie, mit welcher viele Diabetiker jede Steigerung des Gesamtstoffwechsels und speziell des Eiweißstoffwechsels (eiweißempfindliche Fälle) beantworten.

Ob überhaupt der Blutzuckerspiegel selbst noch einen dämpfenden oder fördernden Einfluß auf die Zuckersekretion der Leber hat, ist zweifelhaft. Aus manchen Beobachtungen gewinnt man den Eindruck, daß derselbe gleichsam den Kontakt mit der Blutzuckerregulation verloren hat. Das zeigen z. B. jene Versuchsanordnungen, bei denen man primär die Höhe des Blutzuckers dadurch variiert, daß man sein Entlastungsventil, die Niere, entweder durchlässiger macht oder drosselt, ohne sonst etwas zu verändern. Erleichtert man den Zuckerabfluß durch den Harn, indem man auf den Pankreasdiabetes einen Phloridzindiabetes aufpfropft, so sinkt der Blutzuckerspiegel im Gegensatz zum Verhalten des gewöhnlichen Phloridzintieres stark ab und kann sogar normale Werte erreichen (429). Die Abnahme der Zuckerkonzentration steigert also offenbar nicht die Zuckerabgabe aus der Leber (die ja auch im Pankreasdiabetes nicht maximal angespannt ist, wie ihre Zunahme durch Adrenalin beweist); es besteht offenbar kein Gleichgewicht mehr zwischen der Höhe des Blutzuckers und der Zuckerauschüttung aus der Leber. Sperrt man andererseits das Entlastungsventil durch Exstirpation der Nieren, so steigt der Blutzucker stark an (456), während bei normalen Tieren sich der Blutzucker nach Abklingen des Operationsschocks wieder auf die frühere Höhe einstellt und auch die Kurve der alimentären Hyperglykämie dann nahezu normal ist (Kleiner [457]). Die Leber des diabetischen Tieres dämmt hier also trotz des verminderten Zuckerabflusses ihre Zuckersekretion ebensowenig ein wie bei der alimentären Zuckerüberladung des Blutes.

Auch die Beziehungen zwischen Kohlehydratstoffwechsel und Blutzuckerspiegel sind andere wie in der Norm. Beim Gesunden ist der Spiegel unabhängig von der Größe der Zuckerbildung und Zuckerverbrennung, weil die Regulation diese Vorgänge verschleiert. Im Diabetes ist dieser Satz nicht mehr gültig.

[1]) Diese Labilität des Blutzuckers zeigt auch der partiell pankreasdiabetische Hund. Nach E. Langfeldt (455) steigt die Hyperglykämie desselben schon nach Aufnahme von Wasser oder Bouillon per os, ja es genügt die bloße Einführung der Schlundsonde.

Größe der Zuckerbildung und Höhe des Blutzuckers gehen in gewissem Sinne parallel. Zufuhr dextrosebildenden Materials, wie Eiweiß, Lävulose usw. treibt den Blutzucker in die Höhe weil die Leber infolge ihrer überstürzten Zuckersekretion alle neugebildete Dextrose sogleich an das Blut abgibt. Der Zuckerspiegel ist also gleichsam auch ein Spiegel der Zuckerbildung im Organismus geworden. Freilich kein getreuer Spiegel. Außer von der Menge des für Zuckerbildung geeigneten Materials ist die Zuckersekretion und damit die Höhe des Blutzuckers auch von einer großen Zahl anderer Faktoren abhängig, die die Zuckerausschüttung katalytisch beschleunigen. Auch im Pankreasdiabetes ist es daher nicht gestattet, aus der Zunahme des Blutzuckers resp. der Zuckerausscheidung nach Zufuhr einer Substanz ohne weiteres auf deren Umwandlung in Dextrose zu schließen.

B. Blutzuckeranomalien bei Störungen der inneren Sekretion mit Ausnahme des Pankreasdiabetes.

Für ein tieferes Eindringen in den Mechanismus der Störung liegen die Verhältnisse hier noch recht ungünstig; einerseits sind die Veränderungen des Blutzuckers verhältnismäßig geringfügig, andererseits in den Einzelheiten noch weit weniger studiert, als etwa die im Pankreasdiabetes. Eine ausgesprochene Schädigung der endogenen Regulation findet sich eigentlich nur nach Nebennierenexstirpation und auch hier nur in den Fällen, bei welchen sich die akuten Folgen des Ausfalls geltend machen, also insbesondere bei nebennierenlosen Hunden, die den Eingriff aber, wie erwähnt, nur kurze Zeit überleben. Über die Ursache der Hypoglykämie des nebennierenlosen Organismus, d. h. also über die Frage, warum die Leber nicht mehr so viel Zucker an das Blut abgibt, als demselben durch die Gewebe entzogen wird, lassen sich folgende Erwägungen anstellen. Der meistens vorhandene Glykogenmangel der Leber kann zur Erklärung kaum herangezogen werden. Erstens nämlich ist die Leber nicht bei allen Tieren völlig glykogenfrei, zweitens aber wissen wir, daß beim normalen Organismus Spuren von Glykogen genügen, um die Ergänzung des aus dem Blute abfließenden Zuckers zu ermöglichen. Man muß also entweder annehmen, daß der Akt der Zuckersekretion im engeren Sinne gestört ist, oder daß eine direkte Regulationsstörung vorliegt, der zufolge die Leber auf den adäquaten Reiz des sinkenden Blutzuckerspiegels nicht mehr mit Zuckerausschüttung reagiert Es wäre dies dann gerade das entgegengesetzte Verhalten wie beim Pankreasdiabetes, da bei diesem die Leber trotz der erhöhten Zuckerkonzentration des Blutes mehr Zucker ausschüttet wie in der Norm. Man wird in dieser letztgenannten Auffassung durch gewisse Erfahrungen bestärkt, welche dafür sprechen, daß die Zuckersekretion der Leber und damit auch die Fähigkeit zur Zuckerbildung resp. Glykogenolyse beim nebennierenlosen Tier nicht prinzipiell aufgehoben sind. Die Leber scheint nämlich auf andere Reize wie den des sinkenden Blutzuckerspiegels noch mit Zuckerausschüttung zu antworten, ja diese sogar über die Norm steigern zu können. So konnten Freund und Marchand (159) bei Kaninchen, welche sonstige Zeichen des akuten Nebennierenausfalls aufwiesen (Adynamie, subnormalen Blutzucker), in einzelnen Fällen durch die Piqûre noch Hyperglykämie hervorrufen. Dasselbe beobachteten Nishi (458) sowie Porges (459) beim nebennierenlosen Kaninchen resp. Hund nach einfachem Aderlaß. Auch auf

Adrenalin reagieren solche Tiere noch mit Hyperglykämie (Starkenstein [169]), Addisonkranke allerdings schwächer wie Gesunde. Jedenfalls muß also der Fermentmechanismus der Leberzelle, welcher Zucker aus Glykogen und anderem Material bildet, noch funktionsfähig sein, er spricht jedoch auf den normalen Reiz nicht mehr an. Wie sich die sonstigen Teilprozesse der Regulation nach Epinephrektomie verhalten, bedarf noch weiterer Erforschung, insbesondere gilt dies von der exogenen Regulation. Nach dem auf S. 411 zitierten Versuch von Thannhauser und Pfister scheint beim Morbus Addisonii die glykämische Reaktion verlängert zu sein, sich also ähnlich wie z. B. beim Pankreasdiabetes zu verhalten.

Verlängerung der alimentären Blutzuckerkurve bei spontaner Neigung des Blutzuckers zu Hypoglykämie findet sich auch nach Ausfall der Schilddrüse sowie der Epithelkörperchen angedeutet. Am stärksten ausgesprochen ist aber dieses Syndrom bei dem am Schlusse des zweiten Kapitels ausführlich besprochenen Fall von Parnas und Wagner. Hier ist die endogene Regulation im Sinne stärkster Hypoglykämie verändert; die exogene Regulation verläuft dagegen ganz ähnlich wie beim Pankreasdiabetes, d. h. in Form ausgesprochenster Verstärkung und Verlängerung der alimentären Hyperglykämie. Der abnorm starke Anstieg der alimentären Blutzuckerkurve kann in diesem Falle (und ebenso beim Addison oder nach Exstirpation der Schilddrüse resp. Beischilddrüsen) offenbar nicht in gleicher Weise erklärt werden wie bei Leberkrankheiten oder beim Adrenalin- und Pankreasdiabetes, nämlich durch abnormes Verhalten der Zuckersekretion der Leber, das heißt das Ausbleiben der in der Norm nach Zuckerzufuhr sich vollziehenden Einschränkung der Zuckersekretion. Denn diese letztere ist ja von vornherein abnorm niedrig eingestellt, wie die minimalen Werte des endogenen Blutzuckers beweisen. Man kommt also notwendigerweise zu der Annahme, daß der Prozeß der Zuckerresorption gestört sein muß, und wird dabei in erster Linie wieder an die Leber denken, die ja bei dem Kinde auch anatomisch verändert ist. Parnas und Wagner allerdings deuten den pathologischen Verlauf der glykämischen Reaktion anders. Sie schließen aus demselben auf das Vorhandensein einer Azooamylie resp. Dyszooamylie, d. h. also auf den Verlust derjenigen Leberfunktion, welcher die Bildung und Festhaltung des Glykogens obliegt. Nach den im Kapitel III entwickelten Anschauungen über den wesentlichen Faktor bei der Entlastung des Blutes von Zuckerüberschüssen ist es aber wenig wahrscheinlich, daß durch einen solchen Defekt eine derartig hochgradige alimentäre Hyperglykämie hervorgerufen werden kann. Man muß vielmehr annehmen, daß die vitale Fähigkeit der Leberzelle (vielleicht auch der Zellen anderer Organe), Zucker aus dem Blute zu entnehmen, geschädigt ist. Noch schwieriger ist es, sich eine Vorstellung über die Störung der endogenen Regulation bei diesem Falle zu machen. Parnas und Wagner vermuten, daß der Leber infolge der Azooamylie keine mobilisierbaren Glykogenvorräte zur Verfügung stehen, daß sie aber auch keinen Zucker durch Einschmelzung von Gewebseiweiß mehr bildet. Das letztere nicht etwa aus dem Grunde, weil sie prinzipiell dieser Fähigkeit beraubt ist, sondern weil der Auslösungsmechanismus dieses Vorgangs, welcher vermutlich von der Schilddrüse beherrscht wird, nicht mehr in richtiger Weise funktioniert. Aus Eiweiß, das mit der Nahrung zugeführt wird, wird ja, wie der Blutzuckeranstieg beweist, Zucker gebildet. Diese Hypothese enthält

also die wenig plausible Annahme, daß die Störung der Zuckerbildung aus Eiweiß sich nur auf den Hungereiweißumsatz bezieht. Man kann diese Schwierigkeit umgehen, wenn man die Hyperglykämie dieses Falles in gleicher Weise zu erklären versucht wie die nach Nebennierenausfall: die Leber gibt deshalb keinen Zucker mehr an das Blut ab, weil sie auf den adäquaten Reiz des Blutzuckerspiegels nicht mehr anspricht. Eiweißzufuhr würde dann als Reiz für die Zuckersekretion der Leber wirken, ähnlich etwa wie der Aderlaß beim nebennierenlosen Tier oder wie Thyreoidin bei dem Kinde selbst. Der Reiz müßte nicht unbedingt an der Leber resp. den sympathischen Nervenendigungen in derselben direkt angreifen; vielleicht wirkt er auf dem Wege über die Schilddrüse. Daß der Blutzucker dieses Falles auf Adrenalin nicht reagiert, stünde dann mit der Wirksamkeit des Eiweißreizes nicht in Widerspruch. Eine solche Annahme einer direkten Regulationsstörung würde gestatten, die eigentümliche Kombination von spontaner Hypoglykämie und abnormer alimentärer Hyperglykämie, dieser beiden entgegengesetzten Anomalien im Verhalten des Blutzuckers, unter einen einheitlichen Gesichtspunkt zusammenzufassen. Denn die Prozesse, die hier gestört sein müssen, die Zuckersekretion der Leber und das Resorptionsvermögen derselben für Zuckerüberschüsse des Blutes gehören beide zu dem komplizierten Mechanismus der Blutzuckerregulation.

Der von Parnas und Wagner beschriebene Fall bedeutet für die Theorie der Regulationsstörungen mehr als ein interessantes Kuriosum. Da er maximale Hypoglykämie mit Merkmalen eines echten Diabetes vereinigt, ist es natürlich ausgeschlossen, eine der gebräuchlichen Diabetestheorien — Zuckerüberproduktion oder gestörten Zuckerverbrauch — auf ihn anzuwenden. Überzeugender als irgendeine andere Beobachtung beweist er daher die Unzulänglichkeit jener Erklärungsversuche von Blutzuckeranomalien, insbesondere des Diabetes mellitus, die ausschließlich Stoffwechselstörungen in Betracht ziehen.

VI. Die neueren chemotherapeutischen Präparate aus der Chininreihe (Optochin, im besondern Eukupin und Vuzin) und aus der Akridinreihe (Trypaflavin, Rivanol).

Eine kritische Besprechung des bisherigen Erfolges und der Grundlagen der Therapie.

Von

Ernst Laqueur,
Direktor des Pharmakologischen Instituts

unter Mitwirkung von

A. Grevenstuk,
Assistent am pharmakol. Institut

A. Sluyters,
1. Assistent am pharmakol. Institut

L. K. Wolff,
1. Assistent am hygien. Institut

sämtlich in Amsterdam.

Inhalt.

Literatur.

Einleitung und Optochin.

Abelsdorff: Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **58**, 1. 1917.
Askanazy: Dtsch. med. Wochenschr. 1916. I. 557.
Aufrecht: Therap. Monatsh. 1919. 43.
Bacmeister: Münch. med. Wochenschr. 1916. I. 13.
– Ergebn. d. inn. Med. **18**, 9. 1920.
Balkhausen: Klin. Wochenschr. 1922. 1360.
Bedell: Journ. of the Americ. med. assoc. 1920. II. 928.
Birch-Hirschfeld: Dtsch. med. Wochenschr. 1916. I. 557.
Bleisch: Berl. klin. Wochenschr. 1918. 447.
Bruce: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. **63**, 424. 1910.
Cheinisse: Presse méd. 1922. 522.
Cordua: Berl. klin. Wochenschr. 1921. II. 1323.
Crämer: Münch. med. Wochenschr. 1916. I. 853.
ten Doesschate en Storm van Leeuwen: Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk. 1917. II. 676.
Dubois: Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk. 1919. I. 1219.
Dünner und Eisner: Therap. d. Gegenw. 1916. 41.
v. Dziembowsky: Dtsch. med. Wochenschr. 1915. 1571; 1916. 1603.
Feilchenfeld: Dtsch. med. Wochenschr. 1916. I. 320.
Fleischer: Münch. med. Wochenschr. 1922. I. 89.
Finger: Münch. med. Wochenschr. 1921. I. 631.
Fraenkel: Therap. Monatsh. 1915. 533.
Frank (Stiel): Zentralbl. f. inn. Med. 1916. 266.
v. Gaza: Grundriß der Wundversorgung usw. Berlin 1921, Springer.
Haike: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. I. 684.
Heffter: Münch. med. Wochenschr. 1921. I. 707.
v. Hippel: Dtsch. med. Wochenschr. 1916. II. 1081.
– in Graefe-Saemisch, Handb. d. ges. Augenheilk. Lief. 398–429. 1922, 371.
Klemperer: Münch. med. Wochenschr. 1920. I. 585.
Kloidt: Therap. d. Gegenw. 1922. 170.
Kolmer: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. 1921. **17**, 431.
– and Idzumi: Journ. of infect. dis. **26**, 355. 1920.
– and Sands: Journ. of exp. med. **33**, 693. 1921.
Lackmann und Wiese: Münch. med. Wochenschr. 1916. II. 1463.
Laqueur und Magnus: Zeitschr. f. exp. Med. **13**, 31. 1921.
Leick: Münch. med. Wochenschr. 1916. II. 1710.
Leschke: Dtsch. med. Wochenschr. 1915. II. 1359.
– Münch. med. Wochenschr. 1920. I. 585.
– in Kraus-Brugsch, Spez. Pathol. u. Therap. 1919. II, 2. 1197.
Lindemann und Mendel: Dtsch. med. Wochenschr. 1916. I. 537.
Loewe und Meyer: Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 39.
Lorant: Dtsch. med. Wochenschr. 1916. II. 1355.
Manliu: Berl. klin. Wochenschr. 1916. I. 58.
Mendel: Dtsch. med. Wochenschr. 1916. I. 537.
Merck (Darmstadt): Jahresberichte 1911–1920.
Meyer: Dtsch. med. Wochenschr. 1916. II. 1373.
Morgenroth[1]): Berl. klin. Wochenschr. 1914. II. 1829, [2]) 1865; [3]) 1919. II. 715.
– [4]) Dtsch. med. Wochenschr. 1918. II. 961. 988.
– [5]) Münch. med. Wochenschr. 1921. II. 1635.
– [6]) Ber. d. dtsch. pharmaz. Ges., Berlin. **29**, 233. 1919.
– und Bumke: Dtsch. med. Wochenschr. 1914. I. 539; 1918. II. 729.
– und Kaufmann: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 18**, 145, 1913.
– und Rosenthal: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **71**, 501. 1912.
– und Tugendreich: Biochem. Zeitschr. **79**, 257. 1917.
v. Oepen: Inaug.-Diss. Bonn 1917.

Pel: Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk. 1917. II. 2260.
Pincsohn: Berl. klin. Wochenschr. 1916. I. 476.
Pincus: Münch. med. Wochenschr. 1916. II. 1027.
Premsela: Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk. 1919. I. 466.
Raestrup: Münch. med. Wochenschr. 1916. II. 1208.
Reinhardt: Zeitschr. f. Hyg. **95**, 1. 1922.
Rosengart: Dtsch. med. Wochenschr. 1916. II. 1447.
Rosenow: Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. **4**, 412. — Dtsch. med. Wochenschr. 1920. I. 9.
Schiemann: Zeitschr. f. Hyg. **95**, 69. 1922.
Schilling und Boecker: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. I. 682.
Schittenhelm: Münch. med. Wochenschr. 1920. I. 585.
Schneider: Münch. med. Wochenschr. 1920. II. 1006.
Schreiber: Gräfes Arch. f. Ophthalmol. **91**, 305. 1915.
— Münch. med. Wochenschr. 1916. I. 595.
Smith and Fantus: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. 8, 53. 1916.
Spieß: Münch. med. Wochenschr. 1906. 355.
Uhthoff: Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **57**, 14. 1916.
von den Velden: Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 1916. 26. Febr.
Werner: Mündliche Mitteilung an Prof. Morgenroth.
Wolff u. Lehmann: Dtsch. med. Wochenschr. 1913. II. 2509.
Zimmer: Berl. klin. Wochenschr. 1921. I. 508 und Münch. med. Wochenschr. 1921. I. 539.
Zinn: Münch. med. Wochenschr. 1920. I. 585.
Zweig: Wien. klin. Wochenschr. 1916. I. 319.

Eukupin und Vuzin.

Alexander: Dtsch. med. Wochenschr. 1920. I. 480.
Ansinn: Münch. med. Wochenschr. 1918. I. 531.
Bacmeister: Ergebn. d. inn. Med. **18**, 9. 1920.
Bibergeil: Dtsch. med. Wochenschr. 1918. II. 966.
Biberstein: Med. Klinik. 1922. 168.
Bieling: Biochem. Zeitschr. **85**, 188. 1918.
— Berl. klin. Wochenschr. 1917. 1213.
— Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 27**, 65. 1918.
Bier: Berl. klin. Wochenschr. 1917. 717, 780.
— Dtsch. med. Wochenschr. 1917. II. 957.
Bijlsma: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **11**, 257. 1920.
Blumenthal: Berl. klin. Wochenschr. 1917. 780.
Boecker: Dtsch. med. Wochenschr. 1920. II. 1020.
Boehme: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. I. 156.
Braun und Schaeffer: Berl. klin. Wochenschr. 1917. 885.
Breslauer: Zentralbl. f. Chir. 1918. 277.
Bruhn: Therap. Monatsh. **33**, 441. 1919.
Cohn: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 18**, 570. 1913.
Doenitz: Berl. klin. Wochenschr. 1918. 175.
Eschbaum: Ber. d. dtsch. pharmazeut. Ges., Berlin. **28**, 397, 1918.
Fenner: Dtsch. med. Wochenschr. 1918. II. 1162.
Franke und Hegler: Med. Klinik 1920, I. 628.
Franz: Berl. klin. Wochenschr. 1920. II. 1155.
Friedlaender: Med. Klinik. 1920. I. 339.
Fründ: Münch. med. Wochenschr. 1919. I. 524.
Gassul: Dtsch. med. Wochenschr. 1917. I. 527; 1919. I. 297.
v. Goeldel: Münch. med. Wochenschr. 1919. I. 717.
Goergens: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **153**, 1. 1920.
Gutmann: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 15**, 625. 1912.
Hahn: Berl. klin. Wochenschr. 1920. II. 1151.
Hauke: Berl. klin. Wochenschr. 1919. I. 584.

Heffter: Münch. med. Wochenschr. 1921. I. 707.
Henius: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. II. 1364.
v. Hippel in Graefe-Saemisch Handb. d. ges. Augenheilk. Lief. 398—429. 1922. S. 371.
Hoffmann: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. I. 412.
— Berl. klin. Wochenschr. 1917. 913.
Hofmann: Zentralbl. f. Chir. 1918. 921.
Isaac: Münch. med. Wochenschr. 1917. II. 1009.
Kaiser: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **149**, 1919. Zit. nach Münch. med. Wochenschr. 1919. 881.
Karo: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. I. 266.
Kaufmann: Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **116**, 666. 1919.
Keppler: Zentralbl. f. Chir. 1918 Nr. 24. Zit. nach Dtsch. med. Wochenschr. 1918. II. 780.
Keyßer: Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **116**, 1. 1919.
— Med. Klinik. 1921. 411.
— Zeitschr. f. Chirurg. **162**, 94. 1921.
Klapp: Münch. med. Wochenschr. 1918. I. 497.
— Dtsch. med. Wochenschr. 1920. I. 480.
Kleinschmidt: Jahrb. f. Kinderheilk. **86**. 1917. Zit. nach Bruhn.
Klose: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. II. 901.
Krabbel: Dtsch. med. Wochenschr. 1921. I. 325.
Landé: Jahrb. f. Kinderheilk. **86**, 1917. Zit. nach Bruhn.
Langer: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **27**, 174. 1922.
Leschke: Dtsch. med. Wochenschr. 1918. II. 1271.
Manninger: Zeitschr. f. Chirurg. 1918. Nr. 24. Zit. nach Dtsch. med. Wochenschr. 1918. II. 780.
Meyer: Dtsch. med. Wochenschr. 1920. I. 365.
Michaelis: Dtsch. med. Wochenschr. 1918. II. 966.
— Klin. Wochenschr. 1922. I. 321.
— und Dernby: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig.**, **34**, 194. 1922.
Mobitz: Münch. med. Wochenschr. 1920. II. 843.
Morgenroth[1]): Berl. klin. Wochenschr. 1914. II. 1829, [2])1865; [3])1919. II. 715.
— [4])Dtsch. med. Wochenschr. 1918. II. 961, [5])988; [6])1919. I. 505; [7])1920. I. 365.
— [8])Münch. med. Wochenschr. 1921. II. 1635.
— [9]) Ber. d. dtsch. pharmazeut. Ges., Berlin. **29**, 233. 1919.
— [10]) Zeitschr. f. Chirurg. **165**. 149. 1921.
— und Abraham: Dtsch. med. Wochenschr. 1920. I. 57.
— und Bieling: Berl. klin. Wochenschr. 1917. 723.
— und Bumke: Dtsch. med. Wochenschr. 1914. I. 539; 1918. II. 729.
— und Kaufmann: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 18**, 145. 1913.
— und Rosenthal: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **71**. 501. 1912.
— und Tugendreich: Bioch. Zeitschr. **79**, 257. 1917.
— — — Berl. klin. Wochenschr. 1916. 794.
Neufeld und Schiemann: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. II. 844.
Neumann: Berl. klin. Wochenschr. 1918. I. 191.
Oppenheimer: Med. Klinik. 1921. I. 228.
Ostrowski: Therap. d. Gegenw. Nov. 1919. Zit. nach Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk. 1920. I. 1283.
Pfeiffer: Berl. klin. Wochenschr. 1918. II. 945.
Picard: Münch. med. Wochenschr. 1920. II. 808.
Pineas: Klin. Wochenschr. 1922. I. 246.
Prahl: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. I. 379.
v. Reyher: Zentralbl. f. Chirurg. 1919. 227.
Ritter: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **159**, 1920.
Rosenbaum: Dtsch. med. Wochenschr. 1920. I. 521.
Rosenstein: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. II. 757; 1920. I. 365.
— Berl. klin. Wochenschr. 1918. I. 158.
— Zentralbl. f. Chirurg. 1919. Nr. 22. Zit. nach Dtsch. med. Wochenschr. 1919. I. 697.

Schaeffer: Biochem. Zeitschr. **88**, 269. 1917.
— Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 38.
Schiemann und Ishiwara: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 77, 49. 1914.
Schiffner und Spengler: Wien. klin. Wochenschr. 1920. II. 901.
Schneider: Dtsch. med. Wochenschr. 1922. I. 228.
— Berl. klin. Wochenschr. 1917. 509.
Schöne c. s., Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **118**. 125. 1918.
Sommer: Berl. klin. Wochenschr. 1916. 1171.
Specht: Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **119**, 288. 1920.
Stieda: Münch. med. Wochenschr. 1918. II. 1160.
Stutzin: Dtsch. med. Wochenschr. 1918. II. 1196.
Traube: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 29**, 286. 1920.
Tugendreich: Berl. klin. Wochenschr. 1916. 242.
— und Russo: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 19**, 156. 1913.
Umber: zit. nach Keysser, l. c.
Vermast: Biochem. Zeitschr. **125**, 106. 1921.
von den Velden: Dtsch. med. Wochenschr. 1918. II. 1446.
Wassertrüdinger: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. II. 1215.
Wright c. s., Lancet 1912. II. 1633, 1701.
Zülzer: Dtsch. med. Wochenschr. 1920. I. 480.
— Ztschr. f. ärztl. Fortbild. 1918. Nr. 12.

Trypaflavin.

Armstrong, J.: Brit. med. Journ. 1919. I. 709; 1919. II. 170.
Arning, E.: Dermatol. Wochenschr. **72**. 1921.
Baumgarten: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **91**, 511. 1921.
Bashford, Hartley, Morrison: Brit. med. Journ. 1917. II. 849.
Baer und Klein: Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 35. 970.
Berkeley, C. and Bonney, V. (and Browning, C. H.): Brit. med. Journ. 1919. I. 152.
Berliner, M.: Berl. klin. Wochenschr. 1921. I. 177.
Bohland: Med. Klinik. 1919. 1173.
— Dtsch. med. Wochenschr. 1919. II. 797.
Bond: C. J., Brit. med. Journ. 1917. II. 6.
— Ibid. 1917. II. 751.
Braun: H., Klin. Wochenschr. 1922. I. 761.
Browning: Brit. med. Journ. 1918. I. 301.
— C. H. and J. B. Cohen: Brit. med. Journ. 1921. II. 695.
— and Gilmour: Journ. of Pathol. a. Bacteriol. **18**, 144. 1913.
— C. H. and R. Gulbransen: Journ. of Pathol. a. Bacteriol. **22**, 265. 1919.
— — Journ. of hyg. **18**, 33. 1919.
— — and Thornton: Brit. med. Journ. 1917. II. 70.
— Kennaway, Gulbransen, Thornton: Brit. med. Journ. 1917. I. 73.
— and Ligat: Lancet. 1917. II. 766.
Burkard und Dorn: Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **119**, 617. 1920.
Carslaw, R. B. and W. Templeton: Lancet. 1918. I. 634.
Crohn, M.: Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 53. 1521.
Dakin and Dunham: Brit. med. Journ. 1917. II. 641.
Davis, E. G.: Americ. Journ. of the med. sciences. **161**, 251. 1921.
Davis and Harrell: Brit. med. Journal. 1919. I. 353.
Dixon: Man. of pharmacol. London 1921. 238.
Drummond and Mc Nee: Lancet. 1917. II. 640.
Feiler, M.: Med. Klinik. 1921. Nr. 33.
— Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 30**, 95. 1920
Fervers, B.: Med. Klinik. 1920. Nr. 41.
Fleischmann: Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 5. 217.
Fleming: Lancet 1917. II. 341, 436, 508.
Flesch: Münch. med. Wochenschr. 1918. II. 970.

Fraenkel, S.: Arzneimittelsynthese. 5. Aufl. 1921. 592 u. 649.
Franz: Berl. klin. Wochenschr. 1920. I. 1155.
Fuerstenau: Zeitschr. f. Augenheilk. **40**, 1. 1918.
Gay, F. P. and Morrison: L. F., Journ. of infect. dis. **28**, 1. 1921.
Graham-Smith, G. S.: Journ. of hyg. **18**, 1. 1919.
Haupt, W.: Zentralbl. f. Gynäkol. 1921. Nr. 34.
Henrichsen: Berl. klin. Wochenschr. 1919. 852 und Reklameschrift Cassella S. 14.
Hewlett: Lancet. 1917. II. 493, 621, 727.
Hilleyer, H.: Lancet. 1918. I. 103.
Hüssy: Zentralbl. f. Gynäk. 1918, zit. n. Med. Klinik. 1918. 747.
Illert, E.: Dtsch. med. Wochenschr. 1922. I. 227.
Kalberlah und Schloßberger: Dtsch. med. Wochenschr. 1918. II. 1100.
Kellock, T. H. and Rhodes Harrison, C.: Lancet. 1917. II. 605.
Keyßer: Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **116**, 1. 1919.
– Med. Klinik. 1921. Nr. 14. 411.
Kraus, F.: Dtsch. med. Wochenschr. 1920. 225.
Langer: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **27**, 174. 1922. **28**, 45. 1922.
– Dtsch. med. Wochenschr. 1920. II. 1015.
Lawson, A.: Lancet. 1919. I. 1112.
Lenz, E.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **12**, 195. 1921.
Leschke: Berl. klin. Wochenschr. 1920. I. 79.
– und Berliner: Berl. klin. Wochenschr. 1920. II. 706.
Lewin: Therap. d. Gegenw. 1920. H. 1. Zit. nach Dtsch. med. Wochenschr. 1920. I. 250.
Ligat: Brit. med. Journ. 1917. I. 78.
Maier: M., Münch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 49. 1586.
Medical research committee: Brit. med. Journ. 1917. I. 769.
Meyer: Med. Klinik. 1921. Nr. 5. 131.
Morgenroth, Schnitzer und Rosenberg: Dtsch. med. Wochenschr. 1921. II. 1317.
Muenzel: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. I. 267.
Mueller, J. H.: Journ. of pathol. a. bacteriol. **22**, 308. 1918/19.
Munter, F.: Med. Klinik. 1922. I. 698.
Neufeld und Schiemann: Dtsch. med. Wochenschr. 1919. II. 844.
– – und Baumgarten: Dtsch. med. Wochenschr. 1920. II. 1013.
Pearson, B.: Lancet. 1918. I. 370.
– Brit. med. Journ. 1918. I. 271 u. 329.
Pilcher and Hull: Brit. med. Journ. 1918. I. 172.
Rahnenführer: Med. Klinik. 1921. Nr. 24.
Reinhardt: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **95**, 1. 27. 1922.
Ritter, A.: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **159**, 1920.
Savery: Brit. med. Journ. 1918. II. 283.
Schiemann: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **95**, 69. 1922.
Schönfeld: Med. Klinik. 1920. 914.
Schwerin: Med. Klinik. 1921. 443.
Shiga: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 18**, 65. 1913.
Solm: Reklameschrift Cassella. S. 24.
Spieß: Dtsch. med. Wochenschr. 1920. I. 207 u. 511.
Stephan: Med. Klinik. 1921. Nr. 17.
Stowell, T. E. A.: Brit. med. Journ. 1919. I. 244.
Tubby, Ferguson, Mackie, Hirst: Lancet. 1919. I. 838.
Tubby, A. H., Livingston, G. R. and J. W. Mackie: Lancet. 1919. I. 251.
Unna: Reklameschrift Cassella. S. 17.
Veit: Münch. med. Wochenschr. 1919. 386.
Voß: Reklameschrift Cassella. S. 26.
Watson, D.: Brit. med. Journ. 1919. I. 571, 798.
Watson Turner, H.: Lancet. 1919. II. 200.
Wells: Brit. med. Journ. 1917. II. 6.
Werner: Dtsch. med. Wochenschr. 1918. 1439.

Whitehouse: Brit. med. Journ. 1920. II. 267.
Willisch, H.: Klin.-therapeut. Wochenschr. 1920. Nr. 31/32.
Wolff: Reklameschrift Cassella. S. 10.

Rivanol.

Axhausen: Münch. med. Wochenschr. 1921. II. 1665.
— Berl. klin. Wochenschr. 1921. II. 1539.
Biberstein: Dtsch. med. Wochenschr. 1922. I. 769.
Bieling: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 27,** 65. 1918.
Blasz: Dtsch. med. Wochenschr. 1922. I. 803.
Bijlsma: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **11,** 257. 1920.
Fischer: Klin. Wochenschr. 1922. I. 778.
Haertel: Klin. Wochenschr. 1922. I. 552.
— und von Kishalmy: Dtsch. med. Wochenschr. 1921. II. 1455.
Hammerschlag: Münch. med. Wochenschr. 1921. II. 1665.
— Berl. klin. Wochenschr. 1921. II. 1538.
Katzenstein und Schulz: Klin. Wochenschr. 1922. I. 513.
Keller: Münch. med. Wochenschr. 1921. II. 1665.
— Berl. klin. Wochenschr. 1921. II. 1540.
Klapp: Dtsch. med. Wochenschr. 1921. II. 1381.
— Klin. Wochenschr. 1922. I. 1074.
Leschke: Münch. med. Wochenschr. 1921. II. 1665.
— Berl. klin. Wochenschr. 1921. II. 1538.
Meyer: Münch. med. Wochenschr. 1921. II. 1665.
— Berl. klin. Wochenschr. 1921. II. 1539.
Michaelis: Klin. Wochenschr. 1922. I. 321.
Michaelis und Dernby: Zeitschr. f. Immunitatsforsch. u. exp. Therap., **Orig. 34,** 194. 1922.
Morgenroth: Münch. med. Wochenschr. 1921. II. 1635.
— Klin. Wochenschr. 1922. I. 353.
— Schnitzer und Rosenberg: Dtsch. med. Wochenschr. 1921. II. 1317.
Rosenstein: Dtsch. med. Wochenschr. 1921. II. 1320.
— Münch. med. Wochenschr. 1921. II. 1665.
— Berl. klin. Wochenschr. 1921. II. 1538.
Siebrecht und Ujhelyi: Dtsch. med. Wochenschr. 1922. I. 481.

Einleitung.

Die Literatur über die im Titel genannten Stoffe ist eine sehr große und über viele Zeitschriften verstreut. Dadurch, daß sie — abgesehen von der über Optochin — großenteils während des Krieges und zum Teil im Zusammenhang damit entstanden ist, haben sich die verschiedenen Nationalitäten auch bis heute nur recht mangelhaft darüber miteinander verständigt.

So kommt es, daß in der englischen Literatur es aussieht, als wäre Trypaflavin nur in England benutzt, und andererseits zitiert auch z. B. von Gaza in seinem vor kurzem erschienenen Buch über Wundbehandlung die gesamte Trypaflavinanwendung in zwei deutschen Arbeiten und spricht darüber zwei Zeilen. Eine absolute Vollständigkeit der Literatur ist in der vorliegenden Zusammenfassung nicht erreicht, aber auch nicht erstrebt, obwohl wir, soweit uns zugänglich, Mitteilungen bis 1. Juli 1922 im Original einzusehen

gesucht haben [1]). Auch ohne Wiedergabe jeder einzelnen Veröffentlichung konnte bei einer Zusammenstellung und kritischer Besprechung der wichtigsten Literatur das Ziel unserer Arbeit erreicht werden, und das war ein doppeltes:

1. Der Pharmakologie zu der Erkenntnis zu verhelfen, ob sie es bei diesen Stoffen mit Heilmitteln zu tun hat, denn nur dann ist sie verpflichtet, sie näher kennen zu lernen und ihre Wirkung genauer zu beschreiben.

2. Galt es, scharf die Spreu vom Weizen zu sondern. Denn nur dann ist es möglich, dem Mißtrauen zu begegnen, das all diesen willkürlich erzeugten und uns nicht von der Natur ohne weiteres geschenkten Mitteln entgegengebracht wird.

Dieses Mißtrauen muß aber so energisch wie nur möglich bestritten werden, wenn wir in der Therapie Fortschritte machen wollen, Fortschritte, die wir nicht dem Zufall verdanken, sondern dem bewußten Suchen auf Grund genauer chemischer, bakteriologischer und tierexperimenteller Versuche.

Den Gegnern der chemotherapeutischen Forschungsrichtung ist leider zuzugeben, daß zu große Reklame und einseitiger Enthusiasmus auch Unparteiischen es schwer macht, zu einem Urteil zu gelangen. Um dies zu erleichtern, diene die vorliegende Schrift. Vor allem soll hierbei die praktische Frage getrennt und vorangestellt sein von der theoretischen, nämlich die:

„Hilft das Mittel? Richtet es Schaden an?"

Erst wenn diese Fragen in günstigem Sinne beantwortet sind, interessiert die theoretische Grundlage: „Wie kommt die Therapie zustande?"

Bei dieser Art der Darstellung erscheinen gleichsam nur als Anhang die historisch ersten und bedeutsamsten Arbeiten Morgenroths u. a. über die Wirksamkeit der Chemikalien auf diese oder jene Krankheitserreger, aber uns ist doch vorteilhaft erschienen, soweit als möglich dem folgenden Schema zu folgen:

I. Therapeutische Anwendung. „Hilft das Mittel, und zwar gegen welche Krankheiten?"

Als Unterfrage kann dabei gelten: „Ist die behauptete Heilwirkung mit der von anderen Mitteln verglichen?"

Kommen wir zu einem günstigen Ergebnis, dann soll

II. die **Giftigkeit der Präparate** behandelt werden. Zunächst „quoad vitam", ferner hinsichtlich der Schädigung der Gewebe.

Sind wir hinsichtlich der Giftigkeit zu einem zufriedenstellenden Resultat gekommen, dann interessieren uns auch die rein wissenschaftlichen Fragen, nämlich

III. der **Einfluß auf die Gewebe,** unabhängig von der Frage, ob schädlich, ob nützlich, und so wollen wir u. a. den Fragen nachgehen: Wie ist die Wirkung des Mittels auf das Blut, darunter auf Blutbild, auf Erythrozyten, auf

[1]) Am kürzesten konnten wir Optochin und dessen Literatur behandeln, weil diese am meisten bekannt, am leichtesten zugänglich (z. B. in der Dissertation von von Oepen) und zum Teil kritisch besprochen (von den Velden) ist; im besonderen werden auch die experimentellen Arbeiten Morgenroths und Mitarbeiter im wesentlichen als bekannt vorausgesetzt. Nur aus grundsätzlichen Gründen und mit Rücksicht auf die praktische Verwertung mußten wir uns mit der Frage der Augenschädigung genauer beschäftigen.

Leukozyten (Phagozytose), wie die Verteilung im Blut, wie der Übertritt in die Gewebe aus dem Blut und wie die Ausscheidung aus dem Körper, wie wird Herz und Gefäßsystem usw. beeinflußt?

Am meisten Interesse verlangt dann aber als vierter Punkt

IV. die **Grundlage der Therapie,** nämlich vor allem die antiseptische Wirkung, sowohl in vitro, im Reagenzglas (und zwar in Bouillon wie in Serum, Blut usw.) und in vivo im Tierversuch; des weiteren, ob das Präparat neben dem antiseptischen Einfluß auch noch andere für die etwaigen Heilerfolge in Betracht kommenden Wirkungen besitzt, z. B. antiphlogistische oder die Proliferation anregende u. dgl.

Unsere Einteilung des Stoffes bedarf noch einiger Erläuterung.

Einmal lassen sich durch Trennung von II. „Giftigkeit" und III. „Einfluß auf die Gewebe" nicht immer Wiederholungen und etwas künstliche Scheidungen vermeiden, den Bedürfnissen der Praxis schien uns aber trotzdem diese Abtrennung am ehesten zu entsprechen. — Ferner, auch mit Rücksicht auf hauptsächliche Betonung der für die Praxis wichtigen Ergebnisse, mußten wir uns versagen, auf eine ganze Reihe theoretisch interessanter Fragen einzugehen, ja auch nur sie zu erwähnen.

Endlich aber sind wir zu einer besonderen Rechtfertigung verpflichtet, daß wir als „Grundlage der Therapie" oder genauer gesagt als „Erklärung" für den etwaigen Nutzen eines Mittels gegen eine Infektionskrankheit hier ohne weiteres die antiseptische Wirkung setzen, daß wir darum den Versuchen in vitro und in vivo zum Nachweis einer solchen Desinfektionswirkung einen besonderen Wert beilegen, andere Möglichkeiten und Erklärungen aber nur gelegentlich erwähnen. —

Wir sind uns ganz bewußt, daß dies ein einseitiger Standpunkt ist, ja — mehr als dies — daß er kaum der richtige ist, sondern daß vielmehr eine Reihe von anderen Möglichkeiten zum Verständnis einer Heilwirkung in Betracht kommen. Indessen — sie sind vorläufig sehr selten experimentell geprüft, geschweige bewiesen, ja zum Teil auch negativ ausgegangen (Schiemann).

Einige solche Möglichkeiten seien hier kurz erwähnt, ohne auch nur im geringsten den Anspruch zu machen, damit auch nur den größeren Teil aufgezählt zu haben.

1. Öfter genannt ist die sog. Erhöhung der Widerstandskraft des Gewebes: „Vermehrung der natürlichen Abwehrkräfte durch Reizwirkung" usw., so daß die Erreger bzw. ihre Produkte dem Gewebe nichts anhaben können; es wird ihm also relativ gleichgültig werden, wieviel von diesen wirkungslosen Körperchen herumirren. Aber wenn es auch nicht so weit mit der Festigung des Gewebes geht, d. i. bis zur völligen Indifferenz gegenüber Keimen, es kommt doch zweifellos bei einer Krankheit fast nie an auf die Zahl der Erreger im Organismus, sondern darauf, wie sich dieser zu ihnen stellt. Für eine Erhöhung des Widerstandsvermögens nach Gebrauch eines Heilmittels können wir auch anatomische Veränderungen bemerken, und eine gewisse Proliferation des Gewebes wird zuweilen so gedeutet; es kann aber auch noch jedes erkennbare Substrat fehlen (s. u. a. Bier, Zimmer und Finger und z. B. die Rolle des Yatrens [Balkhausen]).

2. Spezieller als mit dem Ausdruck „Vermehrung der natürlichen Abwehrkräfte" hat man schon vor einigen Dezennien im Vermögen mancher Stoffe, Hyperämie und Entzündung hervorzurufen, so in der „phlogogenen Eigenschaft der Antiseptika", die Erklärung für ihre günstige Wirkung gesehen (Kowalewsky, zit. nach Finger).

3. Aber auch das Gegenteil ist wiederholt geäußert worden. Es könnte nämlich gerade die sog. antiphlogistische Wirkung ein günstiges Moment darstellen. Ein Teil von dieser beruht möglicherweise auf der anästhesierenden Komponente gerade der unten zu behandelnden Chinaalkaloide (s. Versuche und Erfahrungen bei Entzündungsvorgängen nach Ausschaltung sensibler Bahnen [Spieß, Bruce, Laqueur und Magnus u. a.], wobei wieder Gefäßreflexe eine Rolle spielen können).

4. Eine weitere Möglichkeit, die schon verwandt mit der antiseptischen Wirkung ist, wäre, daß die Mittel nicht die Erreger selbst angreifen, wohl aber dem Organismus dadurch nützen, daß sie in irgendeiner Weise die schädlichen Produkte, Toxine u. dgl. beseitigen. Hierfür hat kürzlich Reinhardt bei der experimentellen Wunddiphtherie Material beigebracht, indem er nachwies, daß Trypaflavin die Toxine im Tierkörper zu binden scheint. Er spricht von einer „giftneutralisierenden" neben einer bakteriziden Wirkung.

Wir wollen uns aber nicht mehr in solche „es kann sein" verlieren.

Daran zu denken, daß es Möglichkeiten in Hülle und Fülle gibt, die außer der antiseptischen Wirkung den günstigen Einfluß eines Antiseptikums erklären können, macht uns bescheiden in der Wertung der antiseptischen Versuche, wenn sie positiv ausgehen, aber — und das wird oft ganz vergessen — auch wenn sie negativ ausgehen. Ein Mittel ist nicht ohne weiteres als schlecht und wertlos zu verwerfen, weil es bei der experimentellen antiseptischen Prüfung die Zensur „ungenügend" erhalten hat. Andererseits ist es für die Forschung, um neue heilkräftige Präparate zu suchen, von durchschlagender Bedeutung, daß man der antiseptischen Wirkung besondere Wichtigkeit beilegt. Mit Recht sagte jüngst Schiemann: „Würde die Theorie der Reizwirkung für alle Fälle von Wunddesinfektion richtig sein, so wäre das Suchen nach parasitotropen Mitteln müßig, die Prüfung der antiseptischen Eigenschaften eines Arzneistoffes im Reagenzglas zwecklos."

Machen wir aber auch die antiseptische Wirkung zur Grundlage der Therapie, so ist dann doch die Ausdeutung und Erklärung nach dem Zustandekommen antiseptischer Ergebnisse sowohl in vitro als auch vor allem in vivo noch keineswegs einfach.

Auf diese Schwierigkeiten aber jetzt einzugehen, erscheint uns unzweckmäßig, denn für den Leser, der, natürlich weniger als wir, das Material gegenwärtig hat, ist es bequemer, erst am Schluß (s. Teil III) darauf noch einmal zurückzukommen.

Welches nun aber auch die theoretische Grundlage für die Therapie sein mag, unter keinen Umständen — und dies muß gerade hier vom Theoretiker betont werden — dürfen wir uns verleiten lassen, gestützt auf diese Grundlage, *einen Heilerfolg* zu behaupten, bevor er sich in praxi ergeben hat. Nichts *scheint* uns falscher als der doch zuweilen geäußerte Standpunkt: „Das Mittel *muß wirken*, weil es das und das tut."

Für unsere Darstellung hat also stets zunächst die Praxis am Menschen das Wort.

Erster Teil.

Die Chininabkömmlinge.

Chemische Vorbemerkung über die Chininabkömmlinge.

Optochin, Eukupin, Vuzin sind ein Chinin, worin zwei der für dieses Molekül wichtigen Gruppen nur wenig verändert sind.

Die folgende Übersicht läßt am besten die Konstitution der verschiedenen interessierenden Präparate erkennen.

H	Cinchonin	Vinyl
Hydr-oxy	Kuprein	„
Meth-oxy	Chinin	„
Meth-oxy	Hydrochinin	Äthyl
Hydr-oxy	Hydro-Kuprein	„
Äth-oxy	Optochin	„
Iso-Amyl-oxy	Eukupin	„
Is-Oktyl-oxy	Vuzin	„
↓	↓	↓
Zetyl-oxy		„

Meth-oxy CH_3-O- … CH(OH) … CH, H_2C, CH_2, $CH-CH=CH_2$ (Vinyl), CH_2, HC, CH_2, N, N

Chinin.

Äth-oxy C_2H_5-O- … CH(OH) … CH, H_2C, CH_2, $CH-CH_2-CH_3$ (Äthyl), CH_2, HC, CH_2, N, N

Optochin.

Wie aus obenstehenden Formeln hervorgeht, enthält das sehr verwickelte Molekül des Chinins eine — hier rechts stehende — ungesättigte Verbindung, eine Vinylgruppe und ferner eine — hier links stehende — Methoxygruppe. Wird die ungesättigte Verbindung durch Zuführung von H-Atomen aufgehoben, so erhalten wir das sog. Hydrochinin; wird dann in der Methoxygruppe der Methylrest durch H ersetzt, also die Methoxy- in die Hydroxylgruppe verändert, so entsteht das Hydrokuprein. Wird in dieser dann wieder der Wasserstoff der Hydroxylgruppe durch ein Äthyl ersetzt, so gelangen wir zu dem Äthylhydrokuprein oder Optochin.

Durch Austausch der Äthylgruppe gegen die Isoamylgruppe entsteht das Eukupin, durch Austausch gegen die Isoktylgruppe das Vuzin usw. Man ist so bis zum Zetyl (mit 16 Kohlenstoffatomen)-hydrokuprein gelangt.

Im weiteren Verlauf sprechen wir stets nur von Optochin, Eukupin und Vuzin, meinen aber damit nicht die Basen als solche (Optochin basicum usw.), sondern im allgemeinen die salzsauren Salze.

A. Optochin.

Von diesen verschiedenen Verbindungen konnte nun Morgenroth zeigen, daß gerade dem Optochin eine außerordentlich starke desinfizierende Wirkung gegen die Pneumokokken zukam, sowohl in vitro wie in vivo, nämlich bei der Pneumokokkensepsis der Mäuse.

In einer Verdünnung von 1:1000000 tötet Optochin Pneumokokken noch vollständig im Reagenzglas, während zu dem gleichen Effekt erst eine 50mal so große Dosis von Chinin imstande ist und etwa eine 20fache des Eukupins.

Die spezifische Wirkung auf die Pneumokokken liegt also an der Äthoxygruppe. Für Streptokokken hat diese Gruppe, wenigstens in Verbindung mit dem Chininkomplex, keine Bedeutung; anders (s. später) am Akridinkern. Man hat gegen sie fast 1000mal soviel von Optochin nötig als gegen die Pneumokokken.

I. Therapeutische Anwendung.

a) Bei inneren Krankheiten, besonders bei der kruppösen Pneumonie.

Auf Grund dieser bedeutsamen Untersuchungen Morgenroths ist Optochin seit rund einem Dezennium bei der Lungenentzündung des Menschen gebraucht worden.

Hier eine Aufzählung der Literatur über den Nutzen bzw. die Nutzlosigkeit des Optochins bei der wichtigsten Pneumokokkenkrankheit, der kruppösen Pneumonie, zu geben, ist überflüssig. In einer Zusammenstellung, die uns 1916 freundlicherweise Herr Geheimrat Morgenroth gab, stehen bereits bis zu diesem Jahr 39 Mitteilungen. — Nun lassen sich ja medizinische Wahrheiten nicht durch Abstimmung finden, auch nicht auf allgemeiner und gleicher Basis, selbst unter Zuziehung der Frauen. Ein Wägen der Stimmen nach der Person des Autors wäre sicher besser, ist aber nicht durchzuführen; und andererseits ist das noch vor jeder Bewertung nötige Zählen der Stimmen schwierig. Denn soll derjenige, der über 100 Fälle berichtet, gegenüber dem, welcher 10 Beobachtungen hat, das zehnfache Stimmrecht haben?

Schwierig ist jede Schätzung, besonders wenn es sich um eine innere Krankheit handelt, deren Verlauf selbst so außerordentlich vielen Schwankungen unterworfen ist. Das subjektive Moment in der Beurteilung der Wirkung eines bestimmten Mittels ist darum hierbei sicher noch von größerem Einfluß, als wenn es sich um mehr lokale, in ihrem Ablauf leichter zu übersehenden Erkrankungen handelt (Eiterungen), wie wir sie später in der Hauptsache zu besprechen haben.

Will jemand die klinische Bewertung von Jahr zu Jahr näher verfolgen, so findet er in den Jahresberichten der Firma Merck in Darmstadt von 1911 an eine Reihe ausgezeichneter Referate, nicht nur der deutschen, sondern auch der ausländischen Literatur.

Wir wollen uns also mit einer — vielleicht willkürlichen — Auswahl begnügen. Bis 1917 spricht die überwiegende Zahl, und zwar bestehend aus guten Ärzten und bei z. T. relativ reichem Material, sich günstig aus. So sagt z. B. von den Velden: „Für die praktische Verwertbarkeit kann man nicht deutlich genug betonen, daß gegen die Anwendung dieses Mittels keinerlei Kontraindikationen bestehen, daß man es also auch bei diagnostisch noch nicht klar

liegenden Fällen in der Praxis bei der zur Zeit unschädlich gefundenen Dosierung ruhig verwenden kann", und A. Fränkel gibt als seine Ansicht wieder: „Ich halte das Optochin für ein vorzügliches Spezifikum gegen Pneumonie, so daß ich trotz einiger, an sich höchst unangenehmer Zufälle nicht auf seine Anwendung verzichten möchte, denn schließlich gehört die Pneumonie zu den gefährlichen, oft das Leben bedrohenden Infektionskrankheiten, und bei der Frage, ob man die unliebsamen Komplikationen für die Möglichkeit einer frühzeitigen Kupierung in Kauf nehmen soll, kann, meiner Meinung nach, die Entscheidung nur zugunsten der Anwendung des Mittels fallen."

Auf die Frage der Kontraindikation und höchst unangenehmen Zufälle kommen wir sogleich zu sprechen.

Crämer rät, „jede Pneumonie sofort mit Optochin zu behandeln, auch wenn die Diagnose noch nicht feststeht". Pel, ein sehr erfahrener und dabei recht kritischer holländischer Kliniker, sprach sich günstig aus, in mündlichen Äußerungen in den letzten Jahren vor seinem Tode (1918) aber bereits wieder viel vorsichtiger. Und in gleicher Zeit gab der bekannte und außerordentlich erfahrene, ältere Kliniker Aufrecht seine Meinung dahin ab: ‚Man müsse vorläufig von der Anwendung dieses Mittels absehen, auch wenn wir nicht in Betracht ziehen, daß es nach aller Autoren Übereinstimmung nur in den ersten Tagen der Krankheit von besonderem Nutzen ist und ein in erster Linie auf die Temperatur wirkendes Mittel zu sein scheint, das in vitro und in völlig andere Verhältnisse bietenden Tierversuchen auf Pneumokokken spezifisch einwirkt, dessen Wirken bei menschlicher Pneumokokkenpneumonie aber noch nicht als gesichert anzusehen ist."

Wieder ein Jahr später erhält man auf dem Kongreß für innere Medizin 1920 aus den Äußerungen erster deutscher Kliniker (Klemperer, Schittenhelm, Zinn, Leschke) den Eindruck, daß sie mit Optochin sehr zufrieden sind. Das gleiche sagt die jüngste uns bekannt gewordene Mitteilung von Frl. Kloidt aus der inneren Abteilung des Krankenhauses Moabit (Zinn), nachdem sie 90 mit Optochin behandelte Fälle beobachtet hat. Doch kaum ist im Mai ihre Mitteilung erschienen, als ihr von französischer Seite, von Cheinisse, im Juni widersprochen wird, dies allerdings ohne eigene Beobachtungen anzuführen; vielmehr beschränkt sich Cheinisse auf eine Kritik der Kloidtschen Fälle.

In einer offiziellen Veröffentlichung der Arzneimittelkommission der deutschen Gesellschaft für innere Medizin kommt Heffter 1921 zum Schluß, daß gerade diejenigen Kliniker, die über die größte Anzahl von Fällen verfügten und sie — nach seiner Meinung — am besten verarbeiteten , angeben, daß die ätiotrope Wirkung des Optochins beim Menschen bisher nicht erwiesen sei, eine Abkürzung des Krankheitsprozesses kaum zu beobachten und nur bei frühzeitiger Verabfolgung ein günstiger Einfluß auf Temperatur und Euphorie festzustellen sei[1]). Und in der Tat, übersieht man unvoreingenommen das Ergebnis als Theoretiker, so muß man sagen, daß die ganze Frage keinesfalls als gelöst anzusehen ist. Denn eine wirklich entscheidende Prüfung an einem großen, unter einer Hand vereinigten Material, unter Bedingungen, wie sie für ein wissenschaftliches Experiment nur einigermaßen nötig sind, fehlt, selbst wenn man Reihen von 100 Fällen (Dünner und Eisner) in Betracht zieht. Es muß also durchaus

[1]) S. a. die Übersicht von Cahn-Bronner in diesen „Ergebnissen". Bd. 22. 1922.

für eine Fortsetzung der bisherigen Untersuchungen plädiert werden. Aber freilich steht diesem ein Moment stark entgegen: das ist die Nebenwirkung, die das Optochin auf die Augen ausüben kann.

Augenschädigung.

Diese Nebenwirkung wird von einer Reihe von Ärzten so hoch angeschlagen, daß sie gar nichts mehr von Optochin zur inneren Behandlung wissen wollen. Wir glauben, daß dieser Standpunkt, wo es die Behandlung einer Krankheit gilt, wie sie die Pneumonie mit ihrer Mortalität von 20—25 % und ihrer ziemlichen Frequenz darstellt, zu einseitig ist.

Vor einigen Jahren ist von der deutschen Sanitätsbehörde zu einer Zeit, wo in der Welt unter einem Befehl wohl bisher die größte Anzahl Ärzte vereinigt waren, dieser einseitige Standpunkt eingenommen worden. Er hat sich dann auch auf das Ausland übertragen. So zitierte Premsela in der Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk. den deutschen Heeresbefehl gelegentlich eines Referates über eine Augenschädigung nach Optochin, daß nämlich die Anwendung des Optochins schlechtweg verboten worden sei. Da der eine von uns (L.) über den Ursprung des Verbotes unterrichtet und selbst auch nicht ganz unschuldig daran ist, müssen wir bei der prinzipiellen Wichtigkeit dieser Frage dabei verweilen. Denn es sollte nicht durch behördliche Maßnahmen einer womöglich doch wertvollen Therapie der Weg versperrt werden.

Bewußt nehmen wir mit der Besprechung der Augenschädigungen durch Optochin an dieser Stelle damit ein nach unserem Schema erst später zu behandelndes Thema vorweg. Indessen ist die ganze therapeutische Beurteilung hiermit so eng verknüpft und die Frage der prophylaktischen und Frühanwendung davon so abhängig, daß wir dies absichtlich getan.

Nach Einatmung von giftigen Gasen tritt in einer kleinen Zahl von Fällen Pneumonie auf. Man hatte darum gedacht, prophylaktisch bei irgendwie deutlicher Gaserkrankung Optochin zu geben. Als Professor Magnus aus Utrecht und der eine von uns (Laqueur), beide damals im deutschen Heer, über die Pathologie und Therapie der Gaserkrankungen zu arbeiten und zu unterrichten hatten, lehnten wir den prophylaktischen Gebrauch eines Mittels ab, dessen Wirkung einerseits nicht bewiesen, das aber andererseits nicht als ganz ungefährlich anzusehen war.

Konnten wir doch ausrechnen, daß der Anzahl von Patienten, die wirklich auch noch an Pneumonie erkrankten und bei denen allein das Mittel also einen Nutzen haben konnte, eine so große Anzahl von anderen gegenüber stand, die keine Pneumonie bekamen, daß die Chance, ganz vergeblich Augenschädigung zubesorgen, groß war. Wir suchten damals die uns bekannt gewordenen Augenschädigungen nach Optochingebrauch zusammen und stellten unsere Ergebnisse der Sanitätsbehörde zur Verfügung, um unseren ablehnenden Standpunkt zu begründen.

Von einer Veröffentlichung sahen wir damals ab. Bei der Wichtigkeit der Frage glauben wir aber jetzt doch das Material wiedergeben zu sollen. Von augenärztlicher Seite (L. Schreiber) waren damals die bis Ende 1915 beschriebenen Sehstörungen nach Optochin gesammelt und durch eigene Erfahrungen noch ergänzt worden. Eine nochmalige Durchsicht der dort angeführten

Fälle zeigte, daß, wie dies auch Morgenroth mit Recht betont, in der überwiegenden Zahl der Fälle die Medikation im Vergleich zu den von Morgenroth und anderen gegebenen Vorschriften unzulässig war, im besonderen nicht genügend auf die Verhinderung einer schnellen Resorption des Optochins aus dem Magen geachtet worden war. Andererseits darf man aber auch nicht jedesmal von einem Fehler der Darreichung sprechen, wenn eine Angabe über Diät fehlt bzw. nur einfach flüssige Diät vermerkt ist; denn meist wird es sich ja dann bei den fiebernden Pneumonikern um die erwünschte, die Magensäure bindende Milchbreidiät gehandelt haben.

Bei Beurteilung der Nebenwirkung eines Heilmittels kommt es nun ganz besonders darauf an, ob diese auch bei der als zulässig angesehenen Medikation auftreten kann, und ob insofern diese Nebenwirkung als unvermeidlicher Nachteil in einer bestimmten Zahl von Fällen in Kauf genommen werden muß. Wir haben darum damals die Fälle des Jahres 1916 zusammengestellt unter nochmaligem Hinweis wegen der früheren Fälle auf die Arbeit von Schreiber. Es wurden alle uns bekannt gewordenen Mitteilungen über inneren Optochingebrauch im Jahre 1916 berücksichtigt und die angewandte Medikation kritisch besprochen. Die Kritik bezieht sich erstens auf die im Beginn des Jahres 1916 zulässige Anwendungsweise (1,5 g pro die, und zwar 6mal 0,25 g Optochin. hydrochloricum alle 4 Stunden, also auch in der Nacht, bei Verhinderung einer schnellen Resorption), und zweitens auf die Ende 1916 vorliegenden, auch jetzt noch geltenden Vorschriften. Diese hat uns damals Prof. Morgenroth freundlichst mündlich und nachher noch schriftlich mitgeteilt; sie gelten, wie gesagt, auch noch heute und sind folgende:

1. Anwendung schwer löslicher Präparate: Optochin. basicum, Optochin. tannicum, Optochin. salicylicum (also Verbot des bis dahin hauptsächlich benutzten Optochin. hydrochloricum).

2. Möglichste Ausschaltung der Salzsäure des Magens, durch welche jedes schwerlösliche Präparat in ein leichtlösliches verwandelt wird (also sorgfältige Beachtung, daß Optochin nie in einen leeren Magen kommt; es soll darum am besten mit Milch, diese auch als säurebindendes Mittel, gegeben werden).

3. Anwendung einer nicht zu großen Gesamtdosis von gleichmäßiger Verteilung: 1,2 pro die soll nicht überschritten werden, bei frühzeitigster Anwendung genügt wohl 0,8—1,0 (also vierstündlich, auch in der Nacht 0,15—0,2).

4. Sorgfältige Beobachtung des Kranken in bezug auf Sehstörung.

In der Tabelle I sind die uns bekannt gewordenen Mitteilungen über inneren Optochingebrauch im Jahre 1916 mit Angabe der Zahl der behandelten Fälle zusammengestellt; dabei ist kurz angegeben, in wieviel Fällen überhaupt Sehstörungen beobachtet worden sind und wieviel davon schwererer Natur waren. Ferner ist angegeben, wie lange diese schwereren Fälle praktisch blind waren, und wie lange noch Sehstörungen bestanden haben. Endlich ist ohne nähere Begründung die Zulässigkeit bzw. Unzulässigkeit der Optochinmedikation sowohl nach den zunächst geltenden wie nach neuesten Vorschriften angegeben (Tabelle I).

Tabelle I.

Mitteilungen über innere Optochinanwendung im Jahre 1916 mit Zahl der Sehstörungen und kurzer Kritik der Medikation.

Name des Autors	Opto-chin-Präparate	Zahl der mit Optochin behandelten Fälle	Darunter hatten Sehstörungen	und zwar schwere	Dauer der (prakt.) Blindheit	Dauer der Sehstörungen	Kritik der Medikation nach den Vorschriften gültig a) bis 1916	b) später
Bacmeister	hydr.	6	0	0	—	—	zulässig	unzulässig
Manliu	bas.	10	3	0	—	—	zulässig	zulässig
Zweig	? hydr.	44	1	1	>3 Monate	—	zulässig	zulässig
Feilchenfeld	hydr.	1	1	1	2 Tage	2—3 Monate	ganz unzulässig	wie a
Dünner und Eisner	hydr.	100	8	3	1. kurz 2. <2 Tage 3. ca. 14 Tag.	—	zulässig	unzulässig
Mendel	bas.	50	1	0	—	—	zulässig	wie a
Lindemann	bas.	40	>1	0	—	—	zulässig	wie a
Frank	bas.	40	5	(2) 3	1. ? 2. ca. 5 Tage 3. ca. 5 Tage	stirbt nach 2 Tagen stirbt nach 7 Tagen 14 Tagen	zulässig	unzulässig
Pincsohn	hydr.	50	2	2	1. kurz 2. 0	kurz ca. 4 Woch.	zulässig	unzulässig
Uhthoff	hydr.	3	3	3	1. 2 Tage 2. 1 Tag 3. ca. 1/2 Tag	stirbt nach 4 Tagen ca. 10 Tagen ca. 2 Tagen, dann tot	1. unzulässig 2. zulässig 3. zulässig	wie a unzulässig unzulässig
Askanazy	hydr.	30	4	2	1. einige Tage 2. weniger als 1	? ?	unzulässig	wie a
Birch-Hirschfeld	hydr.	1	1	1	>2 Tage	>6 Woch.	?	unzulässig
Rosenow	hydr.	67	0	0	—	—	zulässig	unzulässig

Name der Autors	Optochin-Präparate	Zahl der mit Optochin behandelten Fälle	Darunter hatten		Dauer der		Kritik der Medikation nach den Vorschriften gültig	
			Sehstörungen	und zwar schwere	(prakt.) Blindheit	Sehstörungen	a) bis 1916	b) später
Crämer	hydr.	15	2	0	—	—	zulässig	unzulässig
Raestrup	hydr.	23	>1	0	—	—	zulässig	unzulässig
Pincus	hydr.	3	3	3	1. ca. 6 Tage 2. 8 Woch. 3. >4 Woch.	>5 Mon. >3 Mon. >1 Mon.	unzulässig	wie a
v. Hippel	hydr.	1	1	1	>10 Tage	$>3^1/_2$ Mon.	unzulässig	wie a
Lackmann u. Wiese	hydr.	20	0	0	—	—	unzulässig	wie a
Werner	?	50	0	0	—	—	—	—
Lorant	hydr.	1	1	1	$>6^1/_2$ Mon.	$>6^1/_2$ Mon.	unzulässig	wie a
Meyer,	bas.	?	0	0	—	—	zulässig	unzulässig
Löwe und derselbe	und Salyzylester	60	0	0	—	—		
Leick	hydr.	90	41 ?	3	1. >1 Wch. 2. ca. 2 Tage 3. ca. 2 Tage	ca. 4 Woch. >8 Mon. einige Tage	unzulässig	wie a
Rosengart	hydr.	8	0	0	—	—	zulässig	unzulässig
v. Dziembowsky	hydr.	110	0	0	—	—	zulässig	unzulässig
in Sa.		>823	>79	24				

In Tabelle II sind die schwereren Fälle mit Sehstörung ausführlicher behandelt.

Es ist angegeben, welches Präparat benutzt wurde, mit welcher Einzeldosis, mit welchen Zwischenräumen, also mit welcher Tagesdosis; ferner ob Angaben über Diät vorliegen; nach der wievielten Gabe und nach welcher Gesamteinnahme Sehstörungen auftraten — ob und wieviel dann noch Optochin weitergegeben wurde. Alle diese Angaben sind nötig, um eine wirkliche Kritik der Medikation, und zwar nach den bis 1916 gültigen wie nach den neuesten Vorschriften anschließen zu können, wie es in den letzten Spalten der Tabelle geschehen.

Den Hauptraum in der Tabelle nimmt die kurze Darstellung der Sehstörung ein, und zwar ist neben dem Anfangsbefund, soweit sich darüber Angaben fanden, Verlauf nach Tagen, Wochen und Monaten aufgeführt, und zwar stets in gleicher Reihenfolge: Funktion, Pupillen; (Licht-, Konvergenz-) Reaktion. Ophthalmoskopischer Befund (Tabelle II).

Tabelle II.

Tabellar. Übersicht über die **schweren** Sehstörungen bei Optochinanwendung im Jahre 1916 und Kritik der Medikation.

Laufende Nr.	Autor	1. Welches Präparat? 2. Größe der Einzeldosis. 3. Abstand. 4. Tagesmenge.	1. Diät. 2. Nach der wievielten Gabe? 3. Nach welcher Gesamtmenge Sehstörungen? 4. Wieviel Optochin nach dieser weitergegeben?	Sehstörungen und ihr Verlauf	Kritik der Medikation in bezug auf Vorschriften a) bis 1916, b) neueren Datums
1.	Zweig	O. hydr.? 0,25 g 12 Std.	Keine Angaben 2. 0,5 g 0,0 g	Fast völlige Amaurose: Mydriasis. Keine Pup.-Reaktion. Ophthmskp.: Befund nihil. Nach 14 Tagen praktisch blind. Lichtschein und minimalstes Gesichtsfeld in dem ein Buchstabe, aber nicht dessen Nachbar zu erkennen. Ophthmskp.: Papille weiß, Gefäße ganz eng. Arterien als dünner Faden gerade sichtbar.	a) völlig zulässig bis auf Angabe der Diät. b) O. hydr. benutzt und in etwas zu großer Dosis. (Patient hatte neben Pneumonie Lues.)
	L. Müller			Nach 1 Mon. dass. Nach 3 Mon.: Besserung, Gesichtsfeld erweitert, darin $S = {}^{6}/_{12}$; ellipsenförmig, es fehlt unterer Teil; „dies und der Umstand, daß Patient eine gewisse Zeit braucht, ehe er die Gegenstände erkennt, erklärt, daß Pat. fast wie ein Blinder geht.“	
2.	Feilchenfeld	O. hydr. 0,2 g 1! Stde. 2,5 g	Keine Angabe 25. Dos. 5,0 g 0,0 g	Schwerhörigkeit. Amblyopie, die sich im Laufe von zwei Tagen entwickelt zur: fast völligen Amaurose. Handbewegungen vor Auge erkannt. Maxim. Mydriasis. Schwache Pupillenreaktion. Ophthmskp.: Gefäße eng, Makula dunkelkirschroter Fleck. Nach 1 Tag: Besserung. Finger dicht vor Auge erkannt. Pup. mittelgroß, reagieren. Ophthalmskp.: Netzhaut und Pap. getrübt; Fleck noch sichtbar. Nach 3 Tagen: weitere Besserung: Finger in 3 m erkannt. Pup. mittelgroß.	a) ganz unzulässige Tagesmenge. Häufung der Dosen. Übersteigen d. Tagesmenge. b) O. hydr. benutzt. Keine Beachtung d. Diät.

Laufende Nr.	Autor	1. Welches Präparat? 2. Größe der Einzeldosis. 3. Abstand. 4. Tagesmenge.	1. Diät. 2. Nach der wievielten Gabe? 3. Nach welcher Gesamtmenge Sehstörungen? 4. Wieviel Optochin nach dieser weitergegeben?	Sehstörungen und ihr Verlauf	Kritik der Medikation in bezug auf Vorschriften a) bis 1916, b) neueren Datums
				prompte Reaktion. Opht.: Makula kirschrot. Nach 5 Tagen: Weitere Besserung: Finger über ganze Zimmer erkannt. Nach 8 Wochen: Weitgehende Besserung S. r. u. l. = $^6/_6$. Gesichtsfeld eingeengt mit großen Skotomen. Zentral kein Skotom. Farben hochgradig konzentrisch eingeengt. Hemeralopie: Pup. reagieren gut. Akkommod. gut. Ophthmskp.: Pap. bdsts. sehr blaß, Gefäße eng.	
3.	Dünner u. Eisner	O. hydr. 0,25 g 4 Stdn. 1,5 g	Milch ? 25. Dose >6,0 g 0,0 g	„Kurz andauernde Amaurose".	a) völlig zulässig. b) O. hydr. benutzt und etwas zu große Dosis.
4.	„	dass.	dass.	„(Leichte?) Amaurose am 5.—7. Tage."	dass.
5.	„	dass.	Milch 6. Dose 1,5 g ? 0,0 g	Vollständige Amaurose. Pup. ziemlich weit, geringe Reaktion. Ophthalmskp.: hochgradige Verengung der Gefäße mit Blässe des Hintergrundes. Nach 14 Tagen: Amaurose langsam verschwindend. Nach 3 Monaten?	dass.
6.	Frank	O. bas. 0,25 g 4. Stdn. 1,5 g	Keine Angabe 12. Dose 3,0 g 0,0 g	(Annähernde Taubheit). Schleier vor den Augen. Ophthmskp.: kein Bef. Nach 2 Tagen: (Gehör zurückgekehrt). Pat. stirbt.	a) völlig zulässig. b) ein wenig zu große Dose: keine Angabe der Diät.
7.	„	dass.	dass.	Vollständige Amaurose. Maxim. Mydriasis. Keine Licht- und Akkommod.-Reaktion. Ophthmskp.: verengte Arterien. Nach 1 Tag: Lichtschein.	dass.

Laufende Nr.	Autor	1. Welches Präparat? 2. Größe der Einzeldosis. 3. Abstand. 4. Tagesmenge.	1. Diät. 2. Nach der wievielten Gabe? 3. Nach welcher Gesamtmenge Sehstörungen? 4. Wieviel Optochin nach dieser weitergegeben?	Sehstörungen und ihr Verlauf	Kritik der Medikation in bezug auf Vorschriften a) bis 1916, b) neueren Datums
				aber unterscheidet noch nicht Tag und Nacht. Nach 3 Tagen: Besserung; erkennt Schimmer des weißen Arztmantels. Pupillen enger, reagieren. Nach 6 Tagen: Weitere Besserung, unterscheidet Gegenstände, sieht aber nicht sicher. Deutliche Gesichtsfeldeinschränkung. Nach 7 Tagen: Tot.	
8.	Frank	O. bas. 0,5 g 8 Stdn. 1,5 g	Keine Angabe 3. Dose 1,5 g 0,0 g	Starke Amblyopie: starke Gesichtsfeldeinschränkung. Maxim. Mydriasis. Keine Licht-, Spur Akkommodat.-Reaktion. R. Auge Blick nach unten tiefer als das l. Ophthmskp.: Pap. normal, Arterien sehr verengt. Nach einigen Tagen: Sehstörung besser. Nach 14 Tagen: Sehstörung besser, noch nicht normal, Pupillen erweitert, aber reaktionsfähig.	a) zu große Einzeldosis. b) viel zu große Dose. Keine Angabe über Diät.
9.	Pincsohn	O. hydr. 0,25 g 4 Stdn. 1,0 u. 1,5	Milch 10. Dos. 2,5 g 0,0 g	(Ohrensausen.) Amblyopie: Sehstörung schwindet nach Aderlaß.	a) ganz zulässig. b) O. hydr. benutzt und zu große Dosis.
10.	,,	O. hydr. 0,25 g 4 Stdn. 1,0 u. 1,5 g	Milch 24. Dos. 6,0 g 0,0 g	R. Amblyopie bis zur Amaurose: Arterien eng. L. normal, Später auch l. Veränderungen. Nach 4 Wochen: Gewisse Einschränkung. Nach 7 Wochen: Wohl ursprüngliches Sehvermögen. Ophthmskp.: Papill. blaß. R.>L. R. starke Gefäßverengerung. Aneurysmaartige Erweiterung d. oberen Arterie der Zentralarterie. Weiße Einscheidungen, bes. an A. temp. sup.	wie 9.

Laufende Nr.	Autor	1. Welches Präparat? 2. Größe der Einzeldosis. 3. Abstand. 4 Tagesmenge.	1. Diät. 2. Nach der wievielten Gabe? 3. Nach welcher Gesamtmenge Sehstörungen? 4. Wieviel Optochin nach dieser weitergegeben?	Sehstörungen und ihr Verlauf	Kritik der Medikation in bezug auf Vorschriften a) bis 1916, b) neueren Datums
11.	Uhthoff	O. hydr. 0,5 g 6 Stdn. 2,0 g	Keine Angabe 7. oder 8. Dose 3,5—4,0 g 0,0 g	Amblyopie: Nach 1 Tag Amaurose. Nach 2 Tagen: Beiderseits zentrale Skotome. S: $R = 1/_{10}$. $L = 1/_{20}$. Pupillen reagieren. Ophthmskp.: Bef. nihil. Nach 3 Tagen: Besserung, noch sicher verschlechterte Sehschärfe. Nach 4 Tagen: Tot. Sektion: Mikrosk. Zerfall der Markscheiden des Optikus. An Zellen kein Bef.	a) zu große Einzel- und Gesamtdosis. b) viel zu große Mengen. O. hydr. benutzt. Keine Angabe über Diät.
12.	„	O. hydr. 0,2 g ? Stdn. 1,0 g	Keine Angabe 6. Dose 1,2 g 0,8 g (2 g in 36 Stdn.)	(Hörstörungen, trotzdem noch O.) Blindheit für 4 Stunden. Unterscheidet im Laufe des Tages Gegenstände (hört wieder gut). Nach 11 Tagen: $S = 6/_9$. Gesichtsfeld: kleine Farbenskotome. Lichtsinn erheblich im Sinne der Hemeralopie herabgesetzt. Ophth.: kein Befund.	a) zulässig bis auf Weitergabe nach Eintritt von Hörstörungen. b) O. hydr. benutzt; etwas zu große Gesamtdose. Keine Angab. über Diät.
13.	„	O. hydr. 0,25 g ? Stdn. 1,5 g	Keine Angabe 9. Dos. 2,25 g 0,0 g (2,25 g in 36 Stdn.)	(Ohrensausen.) Blindheit für $1/_2$ Stunde, dann Besserung. Nach 6 Stunden: Fingerzählen in $1-1^1/_2$ m: hochgradige Gesichtsfeldeinschränkung, nur in Peripherie erhalten. Pup. deutliche Reaktion. Ophthskp: Fast normal, Pap. etwas gerötet. Nach 9 Stdn.: Besser. Nach 1 Tag: Weitere Besserung, aber noch starke Gesichtsfeldeinschränkung. Ophthmskp.: Rötung und Verschleierung der Papill. zugenommen. Nach 2 Tagen: Funktionsprüfung nicht möglich, da Agonie. Pup. weit, nur Spur Reaktion. Opht.:	a) zulässig. b) wie bei 10. (Patient hatte Leberzirrhose. und Peritonitis!)

Laufende Nr.	Autor	1. Welches Präparat? 2. Größe der Einzeldosis. 3. Abstand. 4. Tagesmenge.	1. Diät. 2. Nach der wievielten Gabe? 3. Nach welcher Gesamtmenge Sehstörungen? 4. Wieviel Optochin nach dieser weitergegeben?	Sehstörungen und ihr Verlauf	Kritik der Medikation in bezug auf Vorschriften a) bis 1916, b) neueren Datums
				Rötung und Verschleierung der Pap. zugenommen, ebenso Trübung der benachbarten Netzhautabschnitte.	
14.	Askanazy	O. hydr. >0,25 g 4 Stdn. >1,5 g	Keine Angabe ? 18. Dos. >4,5 g ? 0,0 g	Blindheit. Nach einigen Tagen Besserung. Beiderseits Finger auf $1-1^1/_2$ m. Gesichtsfeld hochgrad. konzentr. eingeengt. Ophth.: Pap. blaß, Arterien sehr eng, einzelne obliteriert, einzelne mit weißen Einscheidungen.	a) da „Fehler d. Apoth. bei d. Dispensat." unbek., wie unzulässig die benutzte Dos. von O. hydr. Keine Angabe über Diät.
15.	„	ähnlich wie 14	wie 14	Ähnlich, aber nicht so stark wie bei 14.	wie 14.
16.	Birch-Hirschfeld	O. hydr. 0,25 g ? Stdn. ? p. d.	Keine Angabe ? Dos. 2,75 g 0,0 g	Blindheit für 2 Tage, dann Besserung. Nach 6 Wochen: Hochgradige Gesichtsfeldeinengung. Ophthmskp.: Pap. abgeblaßt und verschleiert. Makulagegend ödematöse Herde. Gefäße stark eng und Einscheidungen.	a) zulässig bis evtl. auf Abstände. b) O. hydr. benutzt; zu große Dosen. Keine Angaben über Diät.
17.	Pincus	O. hydr. 0,25 g 3 Stdn. 2,0 g	Keine Angabe 10. Dos. 2,5 g in 27 Stdn. 0,0 g	Sehstörungen Abds. Blind. Pup. Keine Reakt. auf Licht und Konverg. Ophthskp.: Bef. nihil. Nach 1 Tag: Winziges zentrales Gesichtsfeld mit guter Sehschärfe; praktisch blind. Nach 3 Tagen: Gesichtsfeld etwas größer. S: $R={}^3/_4$, $L={}^1/_2$. Farben mühsam, aber richtig erkannt. Nach 6 Tagen: Zum ersten Male Hintergrundveränderungen, diese nehmen bei allmählicher Besserung der Sehkraft zu. Abblassung der Pap. Gefäßverengerung, stellenweise fleckige Atrophie wie bei kongenitaler Lues. Nach 5 Monaten: Noch starke Nachtblindheit.	a) zu geringer Abstand und dadurch zu große Tagesdosis. b) zu große Dos. O. hydr. benutzt. Keine Angaben über Diät.

Laufende Nr.	Autor	1. Welches Präparat? 2. Größe der Einzeldosis. 3. Abstand. 4. Tagesmenge.	1. Diät. 2. Nach der wievielten Gabe? 3. Nach welcher Gesamtmenge Sehstörungen? 4. Wieviel Optochin nach dieser weitergegeben?	Sehstörungen und ihr Verlauf	Kritik der Medikation in bezug auf Vorschriften a) bis 1916, b) neueren Datums
18.	Pincus	O. hydr. 0,1 g 3 Stdn. 0,8 g	Keine Angabe 12. Dos. 1,2 g 0,8 g (2,0 g in 57 Stdn.)	Leichte Störungen, trotzdem Weitereinnahme. (Taubheit und) Blindheit (Taubheit nach wenigen Stunden vorüber). Nach 4 Wochen z. ersten Male einen Lichtschimmer. Nach 8 Wochen: Eindruck eines ganz Blinden, stößt an alle Gegenstände; Gesichtsfeld 10—15°; gute Sehschärfe. Pup. maximal, reagieren auf Licht wenig, gut auf Konvergenz. Opht.: Pap. abgeblaßt und verwaschen, alle Gefäße eng; Netzhaut schmutzig trübe, in Peripherie atrophische Flecken. Nach 10 Wochen: Gesichtsfeld größer, sonst gleicher Befund. Nach 3 Monaten: Erhebl. besser, Gesichtsfeld größer, aber noch starke Hemeralopie.	a) ganz zulässig bis auf Weitergabe nach Eintritt d. Störungen. b) wie a. O. hydr. benutzt. Keine Angabe der Diät.
19.	„ (Stiel)	O. hydr. 0,25 g 2 Stdn. 3,0 g	Keine Angabe 6. Dos. 3,0 g 1,5 g (6 × 0,125 g) 4,5 g in 36 Stdn.	Blindheit, trotzdem Weitereinnahme. Nach 4 Wochen: Geringe Besserung. Finger in der Nähe. Ophthmskp.: Netzhauttrübung und Gefäßverengerung.	a) zu große Einzeldosis und Tagesdosis. Zu geringer Abstand und Weitergabe, wenn auch geringerer Dosis. b) wie 18.
20.	v. Hippel	O. hydr. 0,25 g 2 Stdn. 1,5 u. 1,0 g	Keine Angabe 10. Dos. 2,5 g 0,0 g	(Ohrensausen) Flimmern u. kurz darauf völlige Blindheit. Nach 6 Tagen: Erkennt schattenhafte Umrisse; augenscheinlich minimaler Gesichtsfeldrest. Nach $3^1/_2$ Monaten: Noch „dauernde Dämmerung". Kann nicht fließend lesen. Konzentr. Gesichtsfeldeinschränkung auf etwa 40°,	a) zu geringer Abstand. b) zu große Dosen. O. hydr. benutzt. Keine Angaben über Diät.

Laufende Nr.	Autor	1. Welches Präparat? 2. Größe der Einzeldosis. 3. Abstand. 4. Tagesmenge.	1. Diät. 2. Nach der wievielten Gabe? 3. Nach welcher Gesamtmenge Sehstörungen? 4. Wieviel Optochin nach dieser weitergegeben?	Sehstörungen und ihr Verlauf	Kritik der Medikation in bezug auf Vorschriften a) bis 1916, b) neueren Datums
				außerdem kleine Skotome. Lichtsinn sehr beträchtlich herabgesetzt. Starke Hemeralopie. — Pupillen reagieren. Ophthmskp.: Pap. weiß, unscharf, Gefäße in höchstem Grade verengert. Druckpuls nicht nachzuweisen. R. A. temp. sup. ziemlich breite, weiße Einscheidung. Makulae nichts Krankhaftes.	
21.	Lorant	O. hydr. 0,2 g 2 Stdn. 1,0 g	Keine Angabe 20. Dos. 4,0 g in 4 Tagen 0,0 g	Heftiges Ohrensausen nach 4. Dosis. Am 1. Tage trotz dem Weitergabe. Völlige Blindheit (und Taubheit). Pup. mittelweit, starr. Ophthmskp.: Pap. blaß, scharf begrenzt, Gefäße sehr eng. Keine Pulsat. der Arterien. L. umschriebene geringe Netzhautblutungen. Nach 10 Tagen: (Gehör normal) Blindheit. Nach 3 Woch.: Thrombophlebitis der l. Schenkelvene bei sonst gesundem Herz- und Venensystem. Nach $6^1/_2$ Monaten: Blindheit bis auf Lichtschein; keine Fingerwahrnehmung, Pup. reagieren.	a) zu geringer Abstand. b) O. hydr. benutzt. Keine Angabe über Diät.
22.	Leick	O. hydr. 0,25 g 2 Stdn. 1,0 g	Keine Angabe 15. Dos. 3,75 g 0,0 g	(5jähriges Kind!). Blindheit: Pup. keine Reakt. auf Licht und Konvergenz. Ophthmskp.: Pap. leicht verwaschen, Arterien eng, Venen weiter. Ödem der Fovea. Nach 6 Tagen: Geringe Lichtreaktion. Nach 13 Tagen: Gute Lichtreaktion, am Tage normales Sehvermögen. Nach 27 Tagen: Noch Hemeralopie, später auch diese verschwunden.	a) für Kind zu große Dose; zu geringer Abstand. b) O. hydr. benutzt, viel zu große Dosen; keine Angabe über Diät.

Laufende Nr.	Autor	1. Welches Präparat? 2. Größe der Einzeldosis. 3. Abstand. 4. Tagesmenge.	1. Diät. 2. Nach der wievielten Gabe? 3. Nach welcher Gesamtmenge Sehstörungen? 4. Wieviel Optochin nach dieser weitergegeben?	Sehstörungen und ihr Verlauf	Kritik der Medikation in bezug auf Vorschriften a) bis 1916, b) neueren Datums
23.	Leick	O. hydr. 0,25 g ? 1,5 g	Keine Angabe 13. Dos. 3,25 g in $2^1/_4$ Tagen 0,0 g	Blindheit: Pup. mittelweit, keine Reakt. auf Licht und Konvergenz; Ophthsk.: Pap. unscharf, enge Arterien, weite Venen. Nach 1 Tag: Finger in 5 m. Pup. normal, Venen noch weit. Nach 8 Monaten: S: R. u. L. m. Gl. = $^6/_{15}$. Farbensinn zentral gestört. Spannung normal. Pup. gleich, norm. reag. Ophthmskp.: Pap. namentlich temp. blaß, unscharf. Diagnose: Retrobulbäre Neuritis.	a) wohl zu geringer Abst. b) O. hydr. benutzt. Keine Angaben über Diät.
24.	,,	wie 23	wie 23	Hochgradige Amblyopie: Fingerzählen in nächster Nähe nicht möglich. Pup. mittelweit, reagieren schwach. Ophthmskop.: Leichte Anämie des Hintergrundes. Nach einigen Tagen schwinden die Störungen völlig.	wie 23.

Die vorstehende Übersicht zeigt, daß auch im Jahre 1916 in einer beträchtlichen Zahl von Fällen Augenstörungen bei Optochingebrauch vorgekommen sind. Bei der Mehrzahl ist die Medikation in einer Weise erfolgt, die nach den zur Zeit der Darreichung bestehenden Vorschriften zulässig war, oder es sind, von einer, vielleicht zwei Ausnahmen abgesehen (Feilchenfeld?, Askanazy), nur geringe Abweichungen hiervon vorgekommen. Von der augenblicklich gültigen Dosierung aber haben sich die meisten Fälle entfernt; indessen sind in einigen, auch den strengsten Anforderungen entsprechenden Fällen auch leichtere Sehstörungen vorgekommen.

Was die Schwere der Störungen überhaupt anlangt, so zeigt Tabelle II die Richtigkeit der Auffassung von Schreiber. Dieser betonte nämlich im Gegensatz zu den früheren Autoren, daß die Störungen keineswegs immer leicht oder doch zum mindesten schnell vorübergehend seien. Unter den oben angeführten Fällen des Jahres 1916 sind nach einer Woche 15, nach einem Monat 11, nach mehr als einem Vierteljahre 6 Fälle noch nicht völlig wieder ausgeglichen; davon waren nach einer Woche praktisch blind 6, nach einem Monat 4, nach einem Vierteljahre 2.

Was die Augenerscheinungen bei den schwereren Fällen im genaueren anlangt, so decken sich die Erfahrungen des Jahres 1916 mit denen der früheren. Im Beginn schnell zunehmende Amblyopie bis zur Amaurose, fast stets (nicht immer, wie Schreiber früher gefunden) doppelseitig; dabei Mydriasis; Lichtreaktion fehlt bzw. ist herabgesetzt, Konvergenzreaktion häufig erhalten, Augenmuskelstörungen fehlen mit geringen Ausnahmen. Augenhintergrund: Im Beginn manchmal keine oder schon die späteren Veränderungen, nämlich Verschleierung der Papille, Enge der Gefäße, Verschwinden des Druckpulses; gelegentlich starke Rötung der Makula.

Unter allmählicher Besserung der Funktion bleiben hemeralopische Störungen etwas länger: die Augenhintergrundveränderungen gehen auch oft zurück, scheinen aber auch gelegentlich mit Zeichen dauernder Veränderung (weiße Einscheidungen der Gefäße) bestehen zu bleiben.

Auf die genaueren pathologisch-anatomischen Befunde, wie sie Schreiber, Uhthoff, v. Hippel, Abelsdorff erhoben haben, wollen wir nicht eingehen.

Selbst wenn man nun eine ausgezeichnete Heilwirkung von Optochin gegenüber Pneumonie unterstellte, wofür sich bis 1916 eine ganze Zahl von Stimmen anführen ließen (u. a. v. d. Velden, A. Fränkel), glaubten wir, auf Grund unseres und des früheren Materiales und in Abwägung der geringen Chancen überhaupt im Anschluß an eine Gaserkrankung, Pneumonie zu bekommen, dies als Prophylaktikum bei Gaserkrankten ablehnen zu müssen. Daraus wurde dann das generelle Verbot der inneren Anwendung.

Daß dieses nicht gerechtfertigt ist, muß aber gerade die — darum ausführlich gegebene — Übersicht lehren, zumal in den letzten Jahren seit 1916, bei freilich wohl auch vermindertem Optochingebrauch, sehr wenig neue Schädigungen bekannt geworden sind.

In dem eben erschienenen Teil des Handbuches von Graefe-Sämisch, wo die Frage der Augenschädigungen von v. Hippel behandelt wird, sind nur noch 10 Arbeiten seit 1916 mitgeteilt.

Sie enthalten 6 neue Fälle, die sämtlich Optoch. hydrochlor. erhalten haben, aber z. T. nur geringe Mengen (Bleisch 0,5 g im ganzen). Die ophthalmoskopischen Befunde stimmten mit den soeben genannten überein, die funktionellen ebenso. Bemerkenswert ist der Fall v. Oepens, dessen Patientin am ersten Tage 0,5 g Optochin. hydrochloricum erhielt, an den drei folgenden je dreimal 0,5 g, also 5 g im ganzen. Die Augenstörungen setzten nach der vierten Gabe ein, aber bald besserten sie sich wieder, obwohl die Pulver weitergegeben wurden.

v. Hippel, der selbst in seiner Praxis einen außerordentlich tragischen Fall von Optochinblindheit gesehen, wo ein junger Mediziner seinen Vater durch Optochin für Monate blind gemacht und eine dauernde ernsthafte Sehstörung beigebracht hat, urteilt jetzt viel ruhiger über den Gebrauch von Optochin.

Selbst zur Zeit, wo man nur von der Hoffnung sprechen konnte, daß bessere und gewissenhaftere Medikation zu einer Verminderung der Sehstörungen führen würde, kam ein so vorsichtiger und erfahrener Mann wie Uhthoff zu dem Ausspruch: Man darf ebensowenig wie die Anwendung von Chinin die von Optochin verbieten, weil es Sehstörungen macht.

Dieses Urteil scheint uns auch heute noch gerechtfertigt: Also kein allgemeines Verbot, sondern richtige Anwendung und vorsichtigste Dosierung.

Ja auch mit dem allgemeinen Widerstreben, Optochin als Prophylaktikum zu gebrauchen, darf man nicht zu weit gehen und die prophylaktische Ablehnung nicht zu strikt befolgen, da man dann Gefahr läuft, das Mittel zu der Zeit, wo es seine beste Wirkung entfalten soll, nämlich ganz im Beginn der Pneumonie, nicht anzuwenden. Dem einen Arzt werden gewisse Zeichen eben bereits Frühsymptome einer Pneumonie sein, dem anderen nur Anhaltspunkte zur Überlegung: es könnte eine Pneumonie werden. Man wird die therapeutische Indikationsstellung von solchen Feinheiten nicht ganz abhängig machen dürfen. —

Ist nun auch Optochin hauptsächlich bei der Behandlung der kruppösen Pneumonie benutzt worden, so doch nicht hierfür ausschließlich. In der schon genannten Zusammenstellung der Literatur bis 1916 durch Morgenroth werden 21 Arbeiten genannt, die sich mit dem Einfluß von Optochin bei anderen Erkrankungen (Bronchitis, Grippe, Meningitis, Masern, Scharlach, Malaria, Flecktyphus, Syphilis und Gonorrhoe) beschäftigen. Auch hier wollen wir uns wieder nur mit einer Auswahl begnügen, da die Unsicherheit des Erfolges bei der verhältnismäßig kleinen Zahl der Beobachtungen eine zu große ist. Erwähnenswert scheinen uns Mitteilungen bei der Pneumokokkenmeningitis, wovon schon Wolff und Lehmann im Jahre 1913, später Leschke bei intralumbaler Verwendung Gutes gesehen haben. Auch kürzlich beschrieb Rosenow einen Fall, wo durch zweimalige Einspritzung von 30 mg Optochinum hydrochloricum in den Lumbalsack Genesung des Patienten bei einer völligen Sterilisierung der vorher massenhaft Pneumokokken haltenden Lumbalflüssigkeit erreicht wurde. Sogar bei einer Meningitis, durch andere Mikroben verursacht, wurde von Cordua ein günstiger Erfolg berichtet.

Einen experimentellen Beitrag hierzu, der wegen seines guten Anschlusses schon hier besprochen werden mag, lieferten Kolmer und Idzumi: Bei Kaninchen mit experimenteller Pneumokokkenmeningitis hatten 0,5 ccm einer ein- oder zweipromilligen Optochinlösung, subdural injiziert, einen deutlich günstigen Einfluß auf den Verlauf des Krankheitsprozesses, aber nur, wenn es höchstens 4—6 Stunden nach der Infektion gegeben wurde, später war es wirkungslos, ebenso wie bei zu großer Virulenz der Keime. In vitro erhöht Natriumoleat die Wirkung, in vivo aber nicht. Verfasser raten zur Behandlung der menschlichen Pneumokokkenmeningitis nach Entziehung einer gewissen Menge Spinalflüssigkeit pro Kilogramm Körpergewicht 0,5 ccm 1 : 1000 Lösung von Optochin in warmer steriler physiologischer Kochsalzlösung einzuspritzen.

Kolmer zeigte aber zugleich, wie außerordentlich vorsichtig man bei der intraduralen Injektion sein muß: Bei seinen Versuchstieren fand er etwa die folgenden Verhältnisse für die zulässige Größe der Dosen: Wird die für die intradurale Einspritzung zulässige Dosis mit 1 berechnet, so kann sie subkutan 16—128 sein, intraperitoneal 8—32, intrapleural 13—$12^1/_2$, intravenös 8.

b) Äußere Anwendung.

Während die Ansichten über den Nutzen von Optochin bei innerer Pneumokokkenerkrankung noch mehr als geteilt sind, herrscht im allgemeinen

Einigkeit über dessen Nutzen gegenüber der gefährlichen lokalen Pneumokokkenerkrankung: dem Ulcus serpens.

Stimmen, wie die von Dubois oder Schneider, die sich auch hierbei von keinem Vorteil bei Optochinanwendung überzeugen konnten, sind selten, und wir glauben auch, daß man ihnen kein zu großes Gewicht beilegen darf. Der Ablehnung von Dubois ist schon seinerzeit entgegengehalten worden, daß er wohl zahlreiche Fälle eitriger Ulzera gesehen und behandelt hat, aber bei Unterlassung bakteriologischer Charakterisierung der Erreger vielleicht gerade mit solchen Geschwüren zu tun hatte, bei denen Pneumokokken eine geringe Rolle spielten.

Wir dürfen also vorläufig ruhig daran festhalten, daß wir kein besseres Mittel als Optochin gegen das von Pneumokokken verursachte Ulcus serpens kennen. Neuerdings hat auch Fleischer dies nochmals betont. Andererseits ist aber daran zu denken, daß wir im Optochin keine Panazee haben, erstens weil das Ulcus auch von anderen als Pneumokokken verursacht sein kann, dann aber auch die Erreger zu tief sitzen können.

A. J. Bedell hat das Optochin mit Erfolg verwendet bei allerlei Augenentzündungen (Blepharitis, akuter und chronischer Pneumokokkenkonjunktivitis, gonorrhoischer Konjunktivitis, Frühlingskonjunktivitis, Dakryozystitis, Hornhautgeschwüren und Phlyktänen). Es zeigte sich aber, daß bei zu kleiner Dosis das Wachstum der Pneumokokken geradezu angeregt wird.

Zum Schluß des Teiles wollen wir noch die von dem Berliner Hals-Nasen-Spezialisten Haike empfohlene Behandlung des Heufiebers mit Optochinpinselung der Schleimhäute erwähnen. Er behauptet, hierbei viel günstigere Erfolge als mit jeder anderen, auch der sog. spezifischen Therapie gesehen zu haben.

II. Giftigkeit.

a) Quoad vitam.

Zum Glück können wir hier außerordentlich kurz sein, insofern uns kein Fall von tödlicher Optochinvergiftung bekannt geworden. Die Dosierung und Art der Anwendung haben wir schon oben (s. S. 482) ausführlich besprochen. Die Dosierung beim Tier kann man aus Angaben von Smith und Fantus und von Kolmer entnehmen. Erstere fanden Dos. let. (sbc.?) beim Frosch 0,3 mg pro Gramm, bei der weißen Maus 0,5 mg pro Gramm Tier. Kolmer fand intravenös bei Maus, Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen über 30—40 mg pro Kilogramm, subkutan 500—600 mg pro Kilogramm.

Wegen des Vergleiches der übrigen Anwendungsarten in die serösen Höhlen usw. siehe oben S. 494.

b) Die Giftigkeit gegenüber bestimmten Systemen.

Den wichtigsten Punkt, die Augenschädigung, haben wir oben ausführlich besprochen (s. S. 481 ff.).

Ferner ist eine Schädigung des Gefäß- und Muskelsystems behauptet worden (Smith und Fantus). Wir glauben aber, da klinisch hiervon nichts bekannt geworden, die experimentellen Versuche hierüber in das rein wissenschaftliche Kapitel über Einfluß des Optochins auf die Gewebe versetzen zu sollen, da, wie gesagt, praktisch dieser Einfluß keine Rolle spielt.

III. Einfluß auf die Gewebe.

a) Blut. Gehen wir jetzt zum folgenden Punkte unserer Fragestellung über, so sind uns betreffs der Wirkung des Optochins auf Blut und Zellen nur wenige Arbeiten bekannt geworden. Morgenroth konnte zeigen, daß, wenn man eine Suspension von gewaschenen roten Blutkörperchen mit Optochin versetzt, das Alkaloid sich der Hauptsache nach in den Blutkörperchen anhäuft, welche dann imstande sind, es später wieder an andere Körperzellen abzugeben. Auch in defibriniertem Blut tritt dieselbe Erscheinung auf, so daß die Erythrozyten das Optochin in etwa vierfach höherer Konzentration enthalten als das Serum.

Die löslichen Optochinsalze wirken mäßig stark hämolytisch, die freie Base aber kaum.

Schilling und Boecker prüften diese Speicherungsversuche mit einer ganz anderen Technik nach und kamen zu demselben Schluß. 1. Bei verschiedenen Tierarten, aber auch verschiedenen Individuen zeigten die Erythrozyten erhebliche Schwankungen. 2. Leukozyten speicherten das Optochin auf, aber in geringerem Maße. 3. Auch Gewebebrei (Kaninchenleber) nahm elektiv Optochin aus der Lösung auf.

Ein Einfluß des Optochins auf das Blutbild ist uns nicht bekannt geworden.

b) Die Wirkung auf andere Organe und Organsysteme ist bisher nur wenig untersucht worden. Smith und Fantus fanden die Wirkung hauptsächlich auf das Gefäßsystem beschränkt, und zwar sollte dies in ungünstigem Sinne beeinflußt werden (unverhältnismäßig große intravenöse Gaben!), das Herz zeigte irreparable Schädigungen, während die peripheren Gefäße sich stark kontrahierten. Auch ten Doesschate und Storm v. Leeuwen fanden bei Katzen und Kaninchen eine Blutdrucksenkung und schließlich diastolischen Herzstillstand. Man muß aber zu diesen Arbeiten bemerken, was die letztgenannten Autoren auch selbst tun, daß die (narkotisierten) Tiere wenigstens 5 mg Optochin, meistens aber viel mehr intravenös erhielten; dies würde also mit einer intravenösen Gabe von 125—600 mg beim Menschen übereinstimmen, wie sie wohl kein Mediziner je gebrauchen wird. (Wie wir sahen, wird per os nur 0,15—0,2 g auf einmal gegeben.)

Die anästhetische Wirkung von Optochin im besonderen auf die Kornea soll beim Eukupin mitbesprochen werden.

Smith und Fantus fanden ferner, daß die motorischen Nervenendigungen im Muskel verändert wurden; dies war deutlich bei Froschmuskeln. Bei Vergiftung von Mäusen und Kaninchen zeigen die Tiere Muskelschwäche und gehen in Krämpfen zugrunde. Bei fiebernden Kaninchen setzt Optochin die Temperatur herab.

IV. Antiseptische Wirkung in vitro und in vivo.

Über die antiseptische Wirkung des Optochins dürfen wir kurz sein, und zwar darum, weil wir diese hier und auch bei den späteren Mitteln immer nur in Hinblick auf die Frage behandeln wollen: „Wieweit ist der antiseptische Einfluß Grundlage für die praktische Therapie?“ Nun ist, wie oben gesagt, Optochin praktisch therapeutisch nur für die Pneumokokkenerkrankungen

angewandt worden. Die schon im Beginn unseres Berichtes erwähnten Morgenrothschen Arbeiten sind, was Einfluß des Optochins auf die Pneumokokken sowohl in vitro wie in vivo anbelangt, so unbestritten, daß wir sie hier ohne weiteres als Tatsache und bekannt unterstellen können. Auf Ergänzungen in der jüngsten Zeit von amerikanischer Seite, soweit sie die experimentelle Meningitis betreffen, haben wir schon oben hingewiesen. Derselbe Autor, Kolmer, in Verbindung mit Sands, hat auch jüngst die Pneumokokkenpleuritis bei Meerschweinchen und Hunden bearbeitet. Während für gewöhnlich diese Krankheit bei Meerschweinchen in drei Tagen tödlich verläuft, konnte er durch Einspritzung von 1 ccm 1 : 500 Optochin in jede Pleurahöhle einen günstigen Einfluß feststellen. Die benutzte Dosis ist nur etwa $^1/_{10}$—$^1/_{15}$ der tödlichen. Versuche an Hunden hatten dasselbe Ergebnis. Auch in Mischung mit Natriumoleat und Borsäure (Lamar) wirkte das Optochin günstig. Die genannten Dosen verursachten weder lokale Reizung noch allgemeine Vergiftungserscheinungen.

Von dem Einfluß des Optochins auf Trypanosomenerkrankungen hat sich praktisch bisher nicht viel gezeigt, so daß wir auch die theoretischen experimentellen Versuche übergehen dürfen. Die Wirkung des Optochins auf die Eitererreger wird gelegentlich der unser Hauptinteresse bildenden anderen Chininpräparate besprochen. Doch sei auch hier nochmals gerade deswegen auf die Arbeit von Morgenroth und Tugendreich hingewiesen.

B. Eukupin und Vuzin.

Der Krieg mit seinen millionenfältigen Verwundungen und den sich daran anschließenden eitrigen Prozessen verlangte noch viel mehr als die Friedenspraxis nach einem guten Antiseptikum, das möglichst spezifisch gegen die Eitererreger gerichtet war und die Gewebe schonte. Auf der Seite der Zentralen wurden so die ebenfalls von Morgenroth eingeführten Chinaabkömmlinge Eukupin und Vuzin benutzt. Auf der Seite der Alliierten, besonders der Engländer, erlebten die Akridinabkömmlinge Pro- und Akriflavin eine Wiedergeburt.

Schon bei der Erörterung der grundlegenden Versuche von Morgenroth über die desinfizierende Wirkung des Optochins zogen wir zum Vergleich einige Erfahrungen mit Eukupin heran (S. 479) (siehe auch Morgenroth und Tugendreich).

Von diesem, dem Isoamylhydrokuprein, wie von dem Isooktylhydrokuprein, dem Vuzin, hatte sich ergeben, daß sie auf die Eitererreger Strepto- und Staphylokokken, vor allem in Tierversuchen, stärker wirkten als das Äthylhydrokuprein, das Optochin. Zwar nehmen in Gegenwart von Eiweiß, Serum, Blut, Eukupin und Vuzin an Wirksamkeit ab, jedoch nur, wenn diese in ziemlicher Verdünnung vorhanden sind. Bei starker Konzentration des Mittels, 1 : 1000 oder 1 : 2000, wie sie die Gewebe noch ohne Schaden vertragen sollen, machte sich dies nicht bemerkbar.

Auf theoretisch interessante Punkte kommen wir später nochmals im Zusammenhang zurück. Hier zunächst wieder die praktischen Ergebnisse. Wir wollen dabei im folgenden, um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, Eukupin

und Vuzin gemeinsam besprechen, da sie sehr häufig wahllos eines an Stelle des anderen benutzt wurden.

I. Therapeutische Anwendung.

1. Lokale Verwendung.

a) Chirurgische Infektionen.

Auf Grund der Morgenrothschen Angaben begann Bier mit der praktischen Erprobung des Eukupins bei eitrigen Prozessen, und sein Mitarbeiter Klapp folgte ihm bald in großem Maßstabe im Feldlazarett von Vouziers mit Anwendung des Isooktylhydrokupreins, dem Klapp aus Lokalpatriotismus für sein Lazarett den Namen Vuzin gab. Auch in der Heimat benutzte Rosenstein dieses Präparat in größerem Umfange für Fälle der Friedenschirurgie. Nach den Berichten bis zum Jahre 1918 konnte man am kürzesten die damalige Erfahrung so ausdrücken: Man war außerordentlich entzückt von diesem Mittel.

Klapp nannte seine neue Methode „Tiefenantisepsis", weil die desinfizierende Flüssigkeit mit langen Nadeln bis in die in der Tiefe liegenden Gewebe eingespritzt wurde. Er schrieb, daß „mit seinen Resultaten der Sterilisierung frischer Schußwunden durch Ausschneiden des Wundkanales und durch Umspritzen mit Vuzin alle früheren Versuche nicht Schritt halten könnten, und daß die Antisepsis mit dem Morgenrothschen Chininderivat eine nicht gesehene weitgehende Umänderung hervorgerufen habe".

Da es von großer Bedeutung sein sollte, daß die Vuzinlösung auch länger im Gewebe blieb, schlug Ansinn vor, 0,3% Gummi arabicum hinzuzusetzen. Enthusiastische Schilderung seiner Ergebnisse mit dem Schluß, daß, wenn jemand keine guten Resultate erhielt, es nicht an dem Vuzin, sondern an der Technik liege. Wie oft ist in der Geschichte der Medizin eine solche Behauptung zu finden! Und das leider nicht nur auf dem experimentell schwer zugänglichen klinischen Gebiet, sondern auch auf rein wissenschaftlichen. Man denke an die Reaktion auf „Abwehrfermente".

Auch Rosenstein schrieb von der außergewöhnlich starken, auch im menschlichen Körper wirkenden antiseptischen Kraft, sowohl des Eukupins wie des Vuzins. In einzelnen Fällen sah er eine Desinfektion innerhalb der Gewebe und eine daraus resultierende schnelle Heilung als einen bis dahin unbekannten und unerhörten Vorgang ablaufen. „Obwohl es", schreibt er, „für einen verantwortungsvollen Arzt ein schwerer Entschluß ist, eine Infektion, die augenscheinlich sofort operiert werden müßte, mit antiseptischen Mitteln zu behandeln, er hätte diesen Entschluß bisher nie zu bereuen gehabt." Im besonderen hat nach Rosenstein auch die Punktion der Mastitisabszesse mit nachheriger Auffüllung der Abszeßhöhlen mit 0,5% Eukupin oder 0,2% Vuzin Gutes geleistet. Zur Heilung seien nie mehr als fünf Punktionen nötig gewesen, aber auch, wenn es sich um parenchymatöse Brustdrüseneiterungen handelt, haben sich die Einspritzungen von 100 ccm von 0,25%iger Eukupin- oder 0,1%iger Vuzinlösung sehr bewährt. Die Temperatur wird normal, die Schmerzhaftigkeit nimmt immer ab.

Auch noch ein Jahr später, 1920, berichtet Rosenstein mit großer Begeisterung von der guten Heilung von alten Abszessen und Karbunkeln ohne

Inzision durch Injektion von 0,02 %iger Vuzinlösung. Neumann aber hatte, obwohl auch er bisweilen ein sehr günstiges Resultat beobachtete bei älteren Entzündungsprozessen und schlecht abgegrenzten Phlegmonen zahlreiche Versager und sogar Schädigungen, so daß er zur Vorsicht mahnte. Specht machte 1920 dieselben Beobachtungen, sah außerdem oft ernste lokale Gefäßschädigungen und bedrohliche Allgemeinerscheinungen. Die Empfehlung von Krabbel, bei ruhenden Infektionen, bevor man zum Messer greift, erst einen Versuch mit Vuzin zu machen, wird denn auch wohl wenig Anklang finden. Bibergeil beschreibt zwar einige der unangenehmen Nebenwirkungen, wie die große Schmerzhaftigkeit der Infiltration, welche oft zu Narkose zwingt (Krabbel) und die man auch durch $^1/_2$ %igen Novokainzusatz mindern kann, ferner die meist am ersten Tage anhaltende Temperatursteigerung, schlechtes Befinden mit Kopfschmerzen und Erbrechen. Zugleich betont er aber die ausgezeichneten Erfolge; nur bei Panaritien der Finger und Zehen müsse man von der Vuzinbehandlung wegen Gefahr der Nekrose absehen. Das allergünstigste könnte man von der prophylaktischen Verwendung erwarten (s. auch Kaiser). Die Tiefenantisepsis mit Vuzin mache die primäre Naht jeder infizierten Wunde möglich; Abszesse und Phlegmonen werden nach Abfluß des Eiters reichlich mit Vuzin getränkt und primär geschlossen, jede Tamponade und Drainage falle weg. Trotz dieser Schilderung warnt er aber vor übertriebenen Erwartungen, da Gewebsschädigungen nicht immer ausbleiben, vor allem, wenn zugleich Adrenalin gebraucht wird, und weil von dem Mittel auch nur in der Hand eines guten Chirurgen Gutes erwartet werden kann.

Vuzin wirkt auch auf Gasödembazillen kräftig ein. Es wurde darum auch in der menschlichen Klinik angewandt. Nach Bieling soll es auch die Gifte der Gasbrandbazillen wenigstens teilweise neutralisieren. Nach Untersuchungen von Klose wurde aber die Voraussetzung der Therapie, zum Teil wenigstens, angegriffen, indem er im Gegensatz zu Morgenroth-Bieling selbst in einer Verdünnung von $^1/_{100}$ keine Abtötung der Sporen der Gasödembazillen fand und ferner eine Vernichtung oder ein Neutralisieren der Toxine dieser Erreger in einer Konzentration von $^1/_{500}$ auch nicht feststellen konnte. Ein — freilich auch noch immer bedeutsamer — Nutzen der Vuzinbehandlung bestände dann in der Vernichtung der vegetativen Formen der Gasödembazillen, und im Verein mit der spezifischen Serumtherapie könne die Anwendung der Tiefenantisepsis Gutes leisten. Ferner zeigten Morgenroth und Bieling, daß 0,1 %iges Eukupin Meerschweinchen vor einer mehrfach tödlichen Dosis von Gasödemflüssigkeit schützen kann.

b) Schleimhautinfektionen.

In einer Reihe von mehr oberflächlichen Erkrankungen ist Vuzin wie Eukupin warm empfohlen worden, so von Michaelis bei der Plaut-Vincentschen Angina und zugleich als ein brauchbares Desinfektionsmittel für die Mundhöhle und bei der Behandlung der Alveolarpyorrhoe.

Seit wir aber für diese in einem Programm der Steinerschen Schule auch den Erfolg theosophischer Übungen haben rühmen hören, haben wir den Eindruck erhalten, als ob der Heilwert von Maßnahmen gerade dieser Erkrankung gegenüber nicht ganz leicht zu bestimmen ist!

Rosenbaum macht darauf aufmerksam, daß man mit dem salzsauren Eukupin schon beim einfachen Einnehmen vorsichtig sein muß, da er wiederholt bei Säuglingen Ätzwirkung (Pseudomembranen) im Munde gesehen hat, weshalb er immer Eukupin basicum, und zwar mit der Sonde gegeben haben will.

Auch für die genuine Ozäna hat Gassul erst eine 2%ige, dann eine 3%ige Eukupinsalbe außerordentlich gerühmt. Außer bei Ozäna hat man die Alkaloide auch lokal im Nasenrachenraum angewandt, bei Diphtheriebazillenträgern, so z. B. Sommer, Pfeiffer, Braun und Schaeffer, Kleinschmidt, Landé, und Meningokokkenträgern (Isaac). Bei Hautdiphtherie hat Biberstein Eukupin erfolgreich lokal verwendet, ebenso Franz.

c) Hautinfektionen.

Während wiederholt darauf hingewiesen wurde, daß die Chininpräparate und ihre Verwandten den Normalheilungsprozeß verzögerten durch Herabsetzung der „vitalen Fähigkeit", scheint dies sicher nicht der Fall, wenn diese doch schon durch irgendwelche Eitererreger beeinträchtigt ist (siehe auch später).

Denn Pineas schildert nach monatelangen Beobachtungen auf einer großen Berliner Nervenabteilung, wie sich bei den dekubitalen Geschwüren — ein für Patient wie Arzt so lästiges Vorkommnis — Vuzin sehr brauchbar erwiesen hat. Unter feuchten Verbänden, die zugleich 10% Alkohol enthalten, reagiert das Dekubitalgeschwür mit lebhafter Sekretion und Eiterbildung; vorhandene gangränöse Schorfe werden von den Unterlagen abgehoben, der Schorf abgestoßen, und die Geschwürsfläche reinigt sich, so daß nach drei bis vier Tagen eine glatte, mit frischroten Granulationen bedeckte Wunde entsteht. Pineas meint, daß das Vuzin auch bei anderen torpiden Zuständen von Nutzen sein müsse.

Zu dieser letzten, nur theoretischen Empfehlung gibt eine Arbeit von Hahn praktisches Material, insofern er bei den nach Kriegsverletzungen reichlich häufigen torpiden Narbenveränderungen ganz ausgezeichnete Erfolge gesehen hat. Aus einer großen Anzahl von Fällen führt er vier ausführlich an. Bei diesen bestanden große Narbengeschwüre lange Zeit, aller üblichen Behandlungen trotzend; nach sonstigen Erfahrungen war nur durch Ausschneidung und plastische Deckung etwas zu erhoffen. Hahn imbibierte die Umgebung ausgiebig zweimal oder öfter mit einer 0,05%igen Vuzin- und $^1/_2$%igen Novokainlösung, behandelte dann trocken oder zum Teil mit Salbe und half noch durch kräftige Silbernitratätzung oder Schwarzsalbeaufstrich nach. Die günstige Wirkung des Vuzins erkläre sich einmal durch dessen keimtötende Kraft, obwohl dies kaum das Wesentliche hier ist, zweitens aber durch die Wirkung auf die benachbarten Geschwüre, wodurch die Zirkulationsverhältnisse besser werden.

Perkutane Infiltration der Haut mit $^1/_{10000}$ Vuzin soll nach Hoffmann die in Deutschland so verbreitet gewesene Bartflechte recht günstig beeinflußt haben. Die Behandlung ist aber sehr schmerzhaft.

Während man hier doch kaum einen spezifischen Einfluß auf die Erreger als Ursache der Heilwirkung annehmen kann, könnte dies für die günstigen Erfahrungen bei Erysipel gelten, wie sie Wassertrüdinger durch Injektion

von 1% Vuzin in die obersten Schichten der Subkutis gemacht hat. Seinem Urteil darf man vielleicht darum einen gewissen Wert beilegen, weil er keineswegs ein kritikloser Anbeter dieses Chinaalkaloides ist, sondern in der gleichen Mitteilung auf das vollständige Versagen bei vier Fällen von Sehnenscheidenphlegmonen nachdrücklich hinweist. Ostrowski berichtet auch über günstige Erfolge mit Vuzin bei Erysipel und zugleich von sehr günstigen Erfolgen bei Amputationsstümpfen. Bei Pyodermie war Friedländer mit den Erfolgen des Eukupins sehr zufrieden.

d) Anästhetische Wirkung.

Da wir wiederholt von der Schmerzhaftigkeit der Einspritzungen mit Vuzin und Eukupin gesprochen haben, die durch gleichzeitiges Benutzen von Novokain (siehe auch oben die Pineasschen Untersuchungen) gemildert werden kann, sei hier auf die entgegengesetzte Wirkung, die anästhesierende, hingewiesen. Sie tritt einige Zeit nach der Einspritzung ein, und Picard suchte hieraus Kapital zu schlagen. Denn, wie Morgenroth[9]) schon festgestellt hat, ist einmal die durch eine 2%ige Eukupinlösung entstehende Anästhesie etwa 20—25mal stärker als die durch Kokain, ferner aber hält sie sehr lange, bis 40 Stunden und mehr, an. Picard fand, daß er noch nach einer Woche z. B. die Nähte schmerzlos entfernen konnte, obwohl die Tastempfindung schon früher zurückgekehrt war. Auch war in diesen Fällen der Wundschmerz sehr gering. Indessen ist dies der Nachteil: In der Hälfte seiner 14 Fälle, die so behandelt wurden, trat eine Gewebsschädigung auf, Ödeme, auffallende Schlappheit, speckartiges Aussehen der Granulationen und verzögerter Wundverlauf.

Wurde die Konzentration der zur Infiltrationsanästhesie benutzten Eukupinlösung verringert, so wirkte sie nicht stärker als die übliche Novokainlösung. Während er darum betreffs der anästhesierenden Wirkung des Eukupins zu einer abwartenden Haltung rät, meint er Einspritzung in die Blase von 5—10 ccm 1% Eukupin haltenden Öles bei Tenesmen sehr empfehlen zu können. So haben auch andere das Eukupin als Anästhetikum benutzt, ebenfalls für die Blase (Schneider, Hofmann), bei schmerzhaften Mastdarmleiden als Suppositorien (Henius), bei Krebsgeschwüren, wo es bisweilen auch außer der schmerzlindernden Wirkung Erweichung und Resorption der Tumoren befördern soll (Blumenthal, Tugendreich) und schließlich bei einer Reihe stark juckender Hautkrankheiten, wo es außerdem die Verhornung und Epithelisierung günstig beeinflussen soll (Friedländer).

e) Gelenke.

Wichtiger als all die bisher behandelten Erkrankungen schien der Nutzen bei der Behandlung infizierter Gelenke zu sein. Auch hier finden wir 1918 eine Reihe von sehr begeisterten Veröffentlichungen, zunächst auch wieder von Klapp. Ferner äußerte sich Fenner sehr günstig. In 78 Fällen schnitt er den Schußkanal genau aus, infiltrierte dann die ganze Umgebung mit 0,02% Vuzin und schloß die Wunde durch Naht, das Gelenk wurde dann von einer gesunden Stelle her punktiert, auch mit dieser Lösung ausgespült und ungefähr 10 ccm davon im Gelenk zurückgelassen. Es waren keine Resektionen nötig, und er verlor keinen Patienten. Ritter (siehe auch Schöne) sah

aber auch ohne Desinfiziens von einfacher Ruhigstellung in Gips glänzendes Resultat. Doch trat Stieda auch für die Behandlung nach Fenner ein, selbst bei späterem Eingreifen, ebenso Oppenheimer.

Selbstverständlich ist die frühe Behandlung vorzuziehen, und von dieser berichtet von Goeldel ganz Ausgezeichnetes. Im Feldlazarett konnte er die Verwundeten schon vier, höchsten 15 Stunden nach der Verletzung in Behandlung nehmen. Nach Entfernung von Knochen-, Knorpel-, Geschoßtrümmern spülte er das Gelenk mit 0,01%, später mit doppelt so starker Vuzinlösung aus, wovon er etwas im Gelenk zurückließ; meist schon vom dritten Tage ab erhielt er normale Temperatur und einen glatten Verlauf, meist ohne Eiterung. Alles dieses galt auch für die sonst zu so schweren Eiterungen neigenden Granatsplitterverletzungen (siehe auch Goergens, Doenitz). Bemerkenswert ist, daß Schöne in einem vor Militärärzten gehaltenen Vortrag sich ziemlich reserviert äußerte, und dann bei der Aussprache die meisten Kollegen sich ihm völlig anschlossen und alle eine gute chirurgische Vorbehandlung als unbedingt notwendig bezeichneten (siehe auch Goergens). Freund und Ritter (siehe Schöne) gingen noch weiter und zeigten, daß ohne Desinfiziens durch genaue chirurgische Versorgung und absolute Ruhe ebenso gute Resultate erhalten werden können.

Im Jahre darauf spricht sich Mobitz bei den für die Friedenspraxis wichtigen gonorrhoischen Gelenkentzündungen außerordentlich günstig über die Vuzinbehandlung aus, und ähnliches gilt auch für einen anderen abgekapselten Eiterprozeß: für die Pleuraempyeme, wie sie gerade im Anschluß an die Grippe vorkommen.

f) Pleuraempyeme.

Rosenstein hat vier solche Empyeme, als sie noch in Bildung begriffen waren, ohne Operation restlos heilen können (durch ein- bis dreimalige Punktion und Nachfüllung mit 0,2% Vuzin oder 0,5% Eukupin).

Ebenso berichtet v. Reyher über gute Erfolge bei einer permanenten Spülung der Pleurahöhle; ein wie großer Anteil davon aber auf Rechnung des Vuzins kommt, wagt er nicht zu entscheiden.

Eingießen von Vuzinlösung in die Bauchhöhle nach Schußwunden schadet nach Prahl dem Peritoneum nicht, aber hatte in seinen wenigen Fällen keinen deutlichen Erfolg.

2. Innere Antisepsis.

In allen den bisher angeführten Fällen, wo Eukupin oder Vuzin benutzt wurde, haben wir es stets mit einer lokalen Anwendung dieser Präparate zu tun. Für die Idee der „inneren Antisepsis" kommen sie nur dann in Betracht, wenn sie ihren antiseptischen Einfluß auch nach Resorption von anderen als der erkrankten Stelle aus, oder einfach bei Zuführung vom Blut aus entfalten würden.

a) Bei eitrigen Infektionen.

Bei intraarterieller oder intravenöser Einspritzung in die Gefäße des erkrankten und zum Teil noch abgeschnürten Gliedes haben wir es allerdings im engeren Sinne auch nur mit einer lokalen Anwendung zu tun. So hat Stutzin

intraarteriell Vuzin eingespritzt, ohne zu Ergebnissen zu kommen. Breslauer, der in ähnlicher Weise vorging, hatte etwas bessere Erfolge: Nach 2—3 Tagen fängt aber die Eiterung wiederum an, und chirurgische Maßnahmen bleiben nötig. Keppler gibt an, daß die intravenöse Zufuhr dreimal zu ernsterem Mißglücken geführt hat; daß die Einspritzung dieses Alkaloides ins Blut nichts Gleichgültiges ist. Dabei sei auch an die Bestimmungen von Bijlsma erinnert. Er fand, daß gewaschene Blutkörperchen vom Schaf, wenn sie in Ringerlösung suspendiert sind, schon von Vuzin in 0,01 bzw. von Eukupin in 0,02%iger Lösung hämolysiert werden; befinden sie sich im Serum, erst durch 0,1%ige Lösung. Wässerige Lösungen der salzsauren Salze geben mit dem Serum eine Trübung, wohl durch Ausfällung der Basen; erst in Verdünnung von $^1/_{10000}$ sind diese freien Basen löslich.

Manninger meinte, man könnte die Niederschlagsbildung und Einspritzung der Alkaloide in die Blutbahn vermeiden, wenn man vorher in dasselbe Gefäß etwas Säure injizierte (!?). Er tat dies mit Novokainlösung, der er 0,01% Milchsäure zusetzte. Nach ihm kommt nämlich die Ausfällung durch die alkalisch reagierenden Gefäßwände zustande.

Erst bei den folgenden Versuchen haben wir es wirklich mit der Anwendung der „inneren Antisepsis" in engerem Sinne zu tun, indem dem Körper sozusagen überlassen wird, das Mittel an die Erreger heranzubringen.

b) Bei Erkrankungen von Lunge und Pleura.

Wie oben erwähnt, erwartete man von Optochin gute Erfolge nur für die wirklichen Pneumokokkeninfektionen, und darum sollte es auch nur bei solchen, d. h. bei der kruppösen Pneumonie, gegebenenfalls auch bei Exsudaten und Empyemen, verursacht von Pneumokokken, angewandt werden. So schreibt auch Bacmeister, ganz entsprechend dieser Auffassung über die Verwendung des Optochins, daß dies, was die Erkrankung der Pleura betrifft, nur bei sicher nachgewiesener Pneumokokkenpleuritis gegeben werden darf.

Von Eukupin und Vuzin erhoffte man Gutes im allgemeinen für die Pleuritiden wegen ihrer Spezifität gegenüber den Eiterbakterien, welche ja zweifellos auch die Grippeerreger häufig begleiten oder ihnen folgen.

Rosenstein gibt nun an, daß er bei Grippekranken nach Einspritzung von 50—80 ccm 0,2%iger Vuzinlösung in die Oberschenkelmuskulatur keine Empyeme mehr gesehen hat. Da er aber nur 11 Fälle so behandelt hat und darunter z. B. nach den Zahlen Böhmes im gleichen Jahre nur etwa zwei Empyeme zu erwarten waren, kann man wirklich nicht zuviel daraus schließen.

Meyer, von den Velden, Schiffner und Spengler berichten ebenfalls von günstigen Erfahrungen mit Eukupin bei Grippe; das gleiche teilt Leschke als Eindruck mit, während Böhme das nicht uneingeschränkt findet. Für die Grippe sieht er keinen Vorteil, vielleicht, daß weniger Pneumonien auftreten. Sind aber Pneumonien vorhanden, so findet er, was die daran anschließenden Exsudate betrifft, daß bei 23 mit Eukupin behandelten Pneumonien Exsudate prozentual ebensooft auftreten, wie bei 110 spezifisch unbehandelten; vielleicht war aber bei diesen letzteren die Zahl der eitrigen Pleuritiden größer; auch die Mortalität schien, soweit man bei der kleinen Zahl des Materiales etwas aussagen darf, durch Eukupin geringer. Unter Weglassung der schwerkrank

Eingebrachten und innerhalb der ersten drei Tage Gestorbenen, starben von 20 Eukupinbehandelten nur 2, von 95 Unbehandelten 21, das wäre 10% gegen 22%.

Zülzer wie Alexander glauben beide an den Nutzen der Eukupinbehandlung und letzterer berichtet über zwei in Genesung ausgegangene Fälle von Encephalitis lethargica, von denen der eine mit Eukupin, der andere mit Vuzin behandelt worden ist. Ebenfalls im Sinne der „inneren Antisepsis“ könnten Erfahrungen von Karo mit intraglutaealer Einspritzung von 1% Eukupin bei urologischen Krankheiten, insbesondere von Gonorrhoe, gedeutet werden. Da er aber die Eukupinbehandlung zugleich mit 10—20%iger Terpentineinspritzung kombiniert, ist eine Deutung seiner günstigen Ergebnisse recht schwierig.

3. Ungünstige Erfahrungen.

Im großen und ganzen haben wir bisher die günstigen Erfahrungen mit Eukupin und Vuzin wiedergegeben und uns auch eigener Kritik, abgesehen von einzelnen Bemerkungen, enthalten.

Die Zahl der Mitteilungen, welche die Therapie mit diesem Präparat ablehnen, ist zweifellos geringer, aber wie schon oben beim Optochin gesagt, es kommt nicht auf die Zahl an, sondern auf die Art, wie das „Für“ oder das „Wider“ begründet wird. Der Unparteiische kann sich dann kaum des Eindruckes erwehren, daß die ablehnende Kritik von Hauke und Keysser viele gute Gründe enthält. Vor allem scheint Hauke dem Vuzin zu geben, was ihm zukommt, indem er betont, daß es auch ihm wie anderen in vielen Fällen Dienste geleistet hat, aber das waren freilich solche Fälle, die möglicherweise ohne Vuzin auch gut geworden wären. Von 16 leichten und mittelschweren Weichteilverletzungen, wobei die Wunde sorgfältig ausgeschnitten und nachher einmal mit Vuzin reichlich umspritzt wurde, behandelte er die Hälfte offen, die anderen mit primärer Naht; alle genasen. In allen Fällen Haukes zeigten aber die Gewebe Zeichen herabgesetzter Reaktionsfähigkeit, als deren deutlichster Ausdruck die auch nach 8 Tagen noch fehlende Granulationsbildung anzusehen ist.

Bei schweren Weichteilverletzungen war die Wunde nur die ersten zwei Tage reaktionslos, dann aber traten reichliche Eiterungen, Fibrinabscheidungen, Abstoßung von nekrotischen Muskelfäserchen und Sehnenscheiden ein.

Handelte es sich nicht um reine Weichteilverletzungen, sondern zugleich um Knochenverletzungen, so konnten in 25 behandelten Fällen auch dreimal Gasbrand und dreimal eine Absetzung nicht vermieden werden. Bei der Absetzung fiel auf, daß anstatt eines schnellen und ungestörten Wundverlaufes, den man nach der Vuzinbehandlung erhoffen durfte, schon nach 2—3 Tagen dicke Fibrinbeläge und eine oberflächliche Abszedierung eintrat. Unter 9 Gelenkverletzungen heilten 6 gut, 3 wurden infiziert.

Bei den unter seinen 56 Fällen viermal auftretenden Gasphlegmonen schien ihm einmal ein unzweifelhaft günstiger Einfluß des Vuzins vorhanden. Auch gibt Hauke zu, daß das Ergebnis von Klapp, der in drei Viertel seiner Fälle von Gelenkverletzungen ein bewegliches Gelenk erhält, auch die besten der sonst veröffentlichten Statistiken um etwa 10% übertrifft.

Keysser hatte sich schon 1919 wenig günstig über Vuzin geäußert, er schrieb ihm zwar einen unzweifelhaften Einfluß auf eiterige Prozesse zu, aber mochte es wegen der damit verbundenen Gewebsschädigung nicht empfehlen [1]). In dem letzten Jahre untersuchte er auch nochmals die Grundlage der ganzen Therapie und kam zum Teil zu durchaus von den ursprünglichen Angaben Morgenroths abweichenden Ergebnissen: getreu unserer Einteilung wollen wir erst später darauf eingehen.

Die guten Erfolge von Klapp usw. ließen sich nämlich durch seine auch von anderen geübte Technik der Aus- und Umschneidung mit Anfrischungsdesinfektion verstehen, und andere hätten ohne Vuzin sogar viel mehr Wunden primär geschlossen als Klapp und dann Gutes erreicht.

Also die prophylaktische Benutzung des Vuzins ließe sich darum weder durch die experimentellen (siehe später), noch durch die praktischen Ergebnisse rechtfertigen, vor allem, da man es mit keinem unschuldigen, die Gewebe unbeeinflußt lassenden Mittel zu tun habe (siehe auch Schöne c. s.).

Auf die jüngste Arbeit von Keysser, worin er die Schädigung der Gewebe mit einer „sehr exakten" Methode sichtbar machen will, und die auch für das Vuzin ungünstige Ergebnisse liefert, wollen wir ebenfalls weiter unten und vor allem bei Besprechung des Trypaflavins zurückkommen.

Wie steht es nun nach Keysser mit der therapeutischen Verwendung, wenn wirklich schon Eiterung besteht?

Auch hier völlige Ablehnung, und zwar wegen ungünstiger Versuche hinsichtlich desinfizierender Wirkung von Vuzin im Eiter in vitro (siehe später), und dann — was uns hier allein interessiert — wegen der eigenen wie fremden Mißerfolge in praxi. Er stellt diese zusammen und gibt folgende Übersicht:

Arten der Entzündungsprozesse	Ergebnisse von Keppler-Hofmann		Ergebnisse von Specht		Ergebnisse von Keysser		Kontroll-Ergebnisse mit NaCl und Serum von Keysser	
	Gesamtzahl	Versager	Gesamtzahl	Versager	Gesamtzahl	Versager	Gesamtzahl	Versager
Abszesse	17	3 mit 1 Todesfall	—	—	6	3	1	0
Mastitis	8	3	—	—	1	0	6	1
Furunkel und Karbunkel	8	0	1	0	1	0	1	0
Phlegmonen	—	—	4	1	6	3	7	2
Sehnenscheidenphlegmonen	25	17 {12 Nekrosen, 5 Todesfälle}	11	6	1	1	—	—
Gelenkentzündungen	10	4	—	—	1	1	—	—
Erysipel	1	0	—	—	1	1	—	—

Aus dieser Tabelle leitet er ab, „daß eine Beeinflussung umschriebener Eiterungen und Abszesse in der Tat von allen Autoren durch die Vuzinbehandlung erzielt zu sein scheint, dieselbe aber in allen Fällen fortschreitender Ent-

[1]) Keysser verglich 32 Fälle tiefer Eiterungen mit Vuzin behandelt mit 9 Fällen gleicher Art mit Trypaflavin behandelt (s. bei Trypaflavin S. 519).

zündungen vermißt wird". Er bespricht dann noch im einzelnen verschiedene Versager, stellt auch der von verschiedenen günstig beurteilten Empyemtherapie Mißerfolge von Umber bei achtmaliger Verwendung entgegen. Endlich weist er auf Todesfälle hin, die nach intravenöser Zuführung Specht und Keppler zugestoßen sind. Die wiederholt behauptete günstige Wirkung von Vuzin sei nur scheinbar, indem dies als Folge der Gewebsschädigung zunächst den Verlauf milder macht, und so ist der langen Arbeit Schluß: „Vuzin ist weder als Antiseptikum noch als Desinfiziens, also in keiner Weise für die Wundbehandlung geeignet."

Überblickt man das Material, soweit wir es hier wiedergegeben, unvoreingenommen, so ist zweifellos diese Kritik von Keysser zu weitgehend, und es ist vor allen Dingen unberechtigt, nur das seiner Meinung nach statistisch verwertbare Material zusammenzustellen und damit in der obengenannten Tabelle die ungünstigen Auskünfte zu vereinigen.

Auch schon bei der Kritik von Hauke muß man sagen, er habe um des reinen Ergebnisses willen, nämlich um die Wirkung nur einer Einspritzung zu studieren, die praktische Therapie nicht genügend berücksichtigt. Ist es doch nicht auszumachen, ob nicht trotz der in einzelnen Fällen nach einer Einspritzung beobachteten Gewebsschädigung eine weitere Injektion doch noch für den Gesamtverlauf günstig gewirkt hätte.

Was nun aber Keysser betrifft und wohl eine Reihe anderer, die ihm folgen, so ist ihnen zu sagen: es geht nicht an, alle positiven Befunde zu negieren auf Grund auch anscheinend sehr beweisender negativer.

Von der Bewertung der experimentellen Ergebnisse für die praktische Verwendung, die bei Keysser eine so große Rolle spielt, können wir erst am Schluß nach Wiedergabe der Experimente etwas sagen.

II. Giftigkeit.

a) Quoad vitam.

Von tödlichen Vergiftungen mit Eukupin und Vuzin ist ebensowenig wie beim Optochin zu melden.

Die letale Dosis beim Tier beträgt nach Bijlsma für Mäuse 200 mg Vuzin und 300 mg Eukupin pro Kilogramm Körpergewicht und bei Katzen 200 mg bzw. 25 à 50 mg, alles bei subkutaner Einspritzung. Bei langsamer intravenöser Einspritzung beträgt die letale Dosis bei Katzen von Vuzin 15, von Eukupin 13 mg pro Kilogramm bei Benutzung einer 1%igen Lösung; wird eine 1‰ige Lösung gegeben, so sind erst 40 à 120 bzw. 70 mg tödlich. Bei Kaninchen beträgt die tödliche Dosis des Eukupins bei intravenöser Einspritzung, je nachdem die Vagi durchschnitten sind oder intakt, 60 bzw. 13 mg pro Kilogramm Tier. (Siehe auch Morgenroth[6])).

b) Beschädigung der Gewebe.

Nur in einer geringen Zahl wird von Augenstörungen nach Gebrauch von Eukupin gesprochen; von Vuzin haben wir nichts über derartiges gelesen. So haben Franke und Hegler, während sie im Jahre 1919 insgesamt 1400 g Eukupin verordnet hatten, ohne irgendeine Schädigung zu sehen, im Januar 1920 fast gleichzeitig drei Fälle schwerer Sehstörung beobachtet an Grippepatienten, behandelt mit diesem Alkaloid. Die Kranken erhielten ins-

gesamt 6 g in 60 Stunden bzw. $11^1/_2$ g in 4 Tagen bzw. 3,6 g in weniger als 48 Stunden. Die Dosierung ist also wohl, wenn man sie mit der des Optochins vergleicht, als eine ziemlich hohe zu betrachten, dies obgleich man auch noch viel höhere Gaben ohne Schaden verabreicht hat. Die Störungen kamen ophthalmoskopisch ziemlich mit denen bei Optochin überein[1]).

Das wichtigste wieder im Hinblick auf den praktischen Gebrauch ist der Einfluß auf die Gewebe bei lokaler Anwendung. Keysser hat einen solchen im ungünstigen Sinne angenommen wegen der Niederschlagsbildung, die Vuzin in 0,01 %iger Lösung im Serum (siehe auch Bijlsma) hervorruft, ferner wegen der hämolytischen und die Phagozytose hemmenden Wirkung, endlich hat er auch diesen schädlichen Einfluß in Versuchen mit isolierten Gewebsstücken unmittelbar zu beweisen gesucht.

Da unserer Meinung nach (siehe bei Trypaflavin) diese Versuche keineswegs ein eindeutiges Ergebnis liefern, können wir uns auch die Schlußfolgerungen Keyssers nicht zu eigen machen.

III. Wirkung auf Blut und Organe.

a) Blut.

Es sei an die oben (S. 507) schon erwähnten Befunde Bijlsmas erinnert, daß die salzsauren Salze von Eukupin und Vuzin im Serum wohl durch Ausfällung der Basen zu Trübungen Anlaß geben; auch wegen der hämolytischen Wirkung (siehe oben).

Eine besondere Affinität der Erythrozyten für Vuzin und auch das sog. Vuzinotoxin scheint aus Untersuchungen von Böcker hervorzugehen. Auch Bieling nimmt eine Affinität des Vuzins zu den roten Blutkörperchen an und wohl auf Grund seiner Versuche mit Agarkeilen, worauf später näher eingegangen wird. Morgenroth[6]) sagt, daß die Erythrozyten weit besser das Vuzin als das Optochin binden; und ebenso haben die Leukozyten eine ausgesprochene Fähigkeit zur Bindung der höheren Homologen.

Die Phagozytose soll nach Keysser durch Vuzin herabgesetzt werden (Messung durch die Opsoninbestimmung nach dem Wrightschen Verfahren).

b) Andere Organe.

Gelegentlich des Optochins erwähnten wir kurz seine anästhetische Wirkung auf die Kornea. In einer sehr interessanten Arbeit zeigt Morgenroth (7), welche Beziehung zwischen diesem anästhetischen Einfluß und der chemischen Konstitution besteht. Bringt man die Alkaloidlösungen genau eine Minute mit der Hornhautoberfläche in Berührung, dann kann man die Wirkungen ohne weiteres vergleichen. Chinin selbst macht die Kaninchenkornea für 30—90 Minuten ganz anästhetisch. Bei Optochin hält die Wirkung länger an, bis zu 10 Tagen, und zwar in unverminderter Stärke, um erst nach 13 Tagen abzuklingen. Ersatz der Äthyl- durch die Propyl-Gruppe bewirkt eine zehnfache Steigerung der anästhetischen Wirkung. Eine 0,08 %ige Lösung von Eukupin gibt nach einminutenlanger Einwirkung keinerlei Reizwirkung, eine 0,2 %ige Lösung kaum eine geringe Trübung der Kornea, stärkere Konzentrationen dagegen erhebliche

[1]) Erwähnt sei jedoch der Hinweis dieser Autoren auf den Befund von Heßberg, daß bei Grippe Neuritis optica und retrobulbäre Neuritis auch ohne Gebrauch von Eukupin auftraten.

Trübung und Chemosis der Konjunktiva, auch Abwehrreaktionen (Bijlsma). Auf die Bedeutung stereo-isomerer Veränderungen, nicht nur für die anästhetische, sondern auch für die desinfizierende Wirkung, können wir hier nicht eingehen. Nur sei auch hier auf die Arbeit Morgenroths und Bumkes hingewiesen, wobei auch die — weil praktisch zur Zeit bedeutungslos — von uns gar nicht besprochenen sog. Toxine der Chinaalkaloide behandelt sind. Obwohl Eukupin nach Morgenroth[9]) das am intensivsten wirkende Anästhetikum ist und etwa 20—25mal so wirksam als Kokain, so ist es unseres Wissens nach praktisch in irgendwie größerem Maße noch nicht benutzt worden. Bijlsma hat im wesentlichen diese Angaben Morgenroths bestätigt. Auch Picard u. a. haben (siehe oben S. 501) schon gesprochen über das allgemeine anästhetische Vermögen von Eukupin und seine praktische Verwendung. Hier wäre noch der Befund von Bijlsma nachzutragen, daß eine Lösung von 1 : 1000 Vuzin und 1 : 100 Eukupin zunächst die sensiblen Fasern des Ischiadikus beim Frosch lähmt. Zur motorischen Lähmung sind stärkere Lösungen bzw. längere Einwirkungsdauer nötig. — Was die Beeinflussung anderer Organe durch Eukupin und Vuzin betrifft, so verdanken wir unsere Kenntnisse einer ausgezeichneten exakten pharmakologischen Untersuchung Bijlsmas aus dem Utrechter Laboratorium von Magnus. Wir müssen uns mit der Wiedergabe der wichtigsten Ergebnisse begnügen, die auch nur mehr wissenschaftliche als praktische Bedeutung haben, weil glücklicherweise, wie schon oben bemerkt, schädliche giftige Einflüsse im allgemeinen nicht beobachtet sind. Bijlsma fand, daß Vuzin und Eukupin in einer Konzentration von 1 : 10 000 bis 1 : 1500 Stillstand des Froschherzens an der Straubkanüle verursachen; bei dem Langendorffherzen (Kaninchen, Katzen) tritt Stillstand bei der Konzentration 1 : 10 000 ein. Auf die peripheren Gefäße wirkt Vuzin verengernd, Eukupin erweiternd. Auf die Koronargefäße beide erweiternd, auf die Lungengefäße beide meistens verengernd. Nach intravenöser Einspritzung bei Katzen und Kaninchen zeigt sich bei Vuzin und Eukupin eine Blutdrucksenkung.

Außer Bijlsma hat nur Hofmann diese wichtige Frage etwas näher erörtert. Er fand bei intravenöser Einspritzung bei Kaninchen bei kleinen Dosen mäßige Blutdrucksenkung, Pulsverlangsamung und -amplitudenvergrößerung, welche bald vorübergingen. Mehr als 10—15 mg Vuzin pro Kilogramm aber führte unter starker Pulsverlangsamung, starker Blutdrucksenkung und Krämpfen zum Tode; noch größere Gaben sind sofort letal. Das Herz steht immer in Diastole still, während Bijlsma beim isolierten Langendorff-Herzen stets systolischen Stillstand fand (Dosisfrage?). Vagusausschaltung durch Atropin ändert daran nichts. Beim Hunde traten dieselben Erscheinungen auf; außerdem war die Blase mit hämolytischem Harn prall gefüllt.

Ähnlich wie beim Optochin konnten wir diese Versuche als solche von rein wissenschaftlichem Interesse betrachten und haben sie nicht in das die praktische Frage behandelte Kapitel über Giftigkeit auf Organe gestellt. Denn die Dosen, welche einen deutlichen Einfluß erkennen lassen, liegen erheblich über denen, die beim therapeutischen Gebrauch zur Anwendung kommen. An der isolierten Lunge der Katze fand Bijlsma mit Vuzin Verengerung der Bronchien, mit Eukupin (Chinin und Chinidin) Erweiterung bei einer Konzentration von zirka 1 : 20 000. Die Wirkung am isolierten Dünndarm von Vuzin und Eukupin ist nicht immer konstant; jedoch wird meist eine

hemmende Wirkung gefunden; am isolierten Uterus der Katze und des Kaninchens stets nur Hemmung.

Böcker verfolgte den Gang des Vuzins durch den Tierkörper und konnte feststellen, daß nach subkutaner Einspritzung nach 24 Stunden beim Meerschweinchen noch mindestens 58% an Ort und Stelle liegt; nach intravenöser Einspritzung beim Kaninchen findet sich nach einer Stunde nur noch $^1/_{33}$ der ursprünglichen Dosis im strömenden Blut. Nach großen Dosen, die Böcker selbst eingenommen, erscheint in den ersten zwei Tagen nur höchstens 1,7% im Harn und 9,5% im Stuhl. Das Alkaloid scheint nach dieser geringen Ausscheidung mit den Fäzes also im Darm doch gut resorbiert zu werden; und es wird auch dort wahrscheinlich nicht zersetzt, denn nach subkutaner Injektion an Tieren ist das Ergebnis dasselbe. Eine geringe Menge findet man in Leber, Milz und Nieren zurück, wo aber die große Masse sich befindet, konnte Böcker nicht feststellen. Die Ausscheidung des Eukupins schien in derselben Weise vonstatten zu gehen. In einem gewissen Gegensatz dazu konnte Bijlsma bei der Katze und beim Kaninchen nach subkutaner Einspritzung von Vuzin und Eukupin keines der beiden Salze im Urin nachweisen.

IV. Antiseptische Wirkung.

a) In vitro.

Die antiseptischen Versuche im Reagenzglase, die wieder den Ausgang der ganzen Therapie gebildet haben, können wir auch hier relativ kurz behandeln, weil sie mehr oder weniger unbestritten die starke desinfizierende Kraft dieser Chinaalkaloide in reiner Bouillon festgestellt haben. Am wichtigsten sind die Arbeiten von Morgenroth und Tugendreich, von Kaufmann über die Abtötung der Strepto- und Staphylokokken geworden; Pyozyaneus soll nach Keysser relativ fest gegen Vuzin sein. Darin würden englische Autoren (Kellock und Harrison, siehe Trypaflavin S. 534) etwas Günstiges sehen, da sie im Wachstum des Pyozyaneus Vorteile für die Heilung erblicken. Der Wirkung von Eukupin und Vuzin auf die Pneumokokken, relativ schwach verglichen mit dem Einfluß des Optochins, sind Arbeiten der Obengenannten, wie ferner von Gutmann, Wright, Neufeld und Schiemann, Tugendreich und Russo gewidmet. Braun und Schäffer, Sommer untersuchten die Wirkung auf Diphtheriebazillen, Morgenroth und Bieling bestimmten, daß Milzbrandbazillen, Morgenroth und Rosenthal und Cohn, daß Trypanosomen, Morgenroth[4])[5])[6]), daß Malariaplasmodien durch Chininabkömmlinge abgetötet werden. Morgenroth wies gemeinsam mit Bieling nach, daß die im Kriege so bedeutsamen Gasbrand- und Tetanusbazillen vernichtet werden.

Eine gute tabellarische Übersicht der abtötenden Wirkung verschiedener Chininabkömmlinge auf verschiedene Bazillen findet man in dem Artikel Rhodes S. 33 im Heffterschen Handb. d. exp. Pharmakologie.

Wie steht es nun wieder im Hinblick auf die praktische Anwendung hinsichtlich der Wirkung bei Gegenwart von Blut, Serum, Eiter und anderen Geweben? Der für viele entscheidende Versuch, ob nämlich der bakterienhaltige Eiter durch Einwirkung des Vuzins in vitro keimfrei wird, ist Keysser negativ ausgegangen, und das, als eine — seiner Meinung nach — 10 bis 20mal

so starke Konzentration von Vuzin benutzt wurde, als die Gewebe straflos aushalten. Sublimat sei 5—10fach dem Vuzin an Desinfektionskraft überlegen. Bei Wiederholung dieses Versuches (Sluyters) in unseren Laboratorien kamen wir zu gleichen Ergebnissen, und zwar auch als Staphylokokkeneiter aus einem Mammaabszeß mit Vuzin in 0,6%iger Lösung 24 Stunden zusammengelassen wurde. Dieselben negativen Resultate hatten wir mit Eukupin.

Zu diesem Befunde paßt auch das Ergebnis von Bijlsma bezüglich der starken Abschwächung der antiseptischen Wirkung von Vuzin und Eukupin gegenüber dem nach seiner Meinung äußerst empfindlichen Micrococcus tetragenes durch Zusatz von Blut oder Serum (vielleicht durch Ausfällung der Base, siehe auch oben S. 507). Ja selbst der Zusatz von Kochsalz zur wässerigen Lösung, soviel, daß sie zu einer physiologischen NaCl Lösung wird, setzt die hemmende Grenzkonzentration um $^1/_3$—$^2/_3$ herab. Kamen zum Nährboden nur geringe Mengen von Schafsblutkörperchen, dann entstand ein neues Absinken auf $^2/_3$.

In einem gewissen Gegensatz hierzu steht die methodisch hübsche Untersuchung von Bieling; denn nach ihm kommt die Hemmung bei Zusatz von Blut fast ausschließlich auf Rechnung der Blutzellen. Er legte keilförmige Stücke Agar möglichst dicht auf eine Agarplatte, in der Vuzin gelöst war, und impfte die geneigte Oberfläche mit Bazillen; das Heilmittel muß also, um das Wachstum auf der geneigten Oberfläche zu verhindern, eine verschieden dicke Agarschicht durchdringen; wo eine genügende Menge des Vuzins hindurchgehen kann, wird das Wachstum verhindert: an den dünneren Teilen des Keiles wird man keinem Wachstum begegnen. Wenn er dem Agarkeil rote Blutkörperchen zugemischt hatte, sah er, daß die Keillänge für ein größeres Stück bewachsen war, das Blut bietet also dem Vuzin ein vermehrtes Hindernis. Auf diese Weise konnte er zahlenmäßig (durch die Messung der Differenz der unbewachsenen Keillängen) die Stärke der Verminderung des Aktionsradius des Vuzins in Agar durch Zusatz von Erythrozyten bestimmen. Aus Kontrollversuchen, wobei statt Blut Serum genommen war, ging hervor, daß es nicht auf den Eiweißgehalt, sondern wirklich auf die Blutzellen ankommt.

Es sei übrigens erwähnt, daß Morgenroth[6]) selbst auch auf die Bedeutung der Gegenwart von Eiweiß hingewiesen hat und angegeben, daß dies in den Konzentrationen, wie es in den Gewebsflüssigkeiten vorkommt, keine Rolle spielt. Er hatte Versuche zur Desinfektionswirkung in eiweißhaltiger Aszitesbouillon getan und dabei keine Hemmung gefunden, wohl aber durch Vollserum; hierbei ergab sich, daß der Desinfektionswert von Vuzin stark sinkt, nämlich von etwa 1 : 80 000 auf 1 : 8000 bis 1 : 16 000. Die Beeinflussung ist stärker als beim Optochin. Aber wie gesagt, lehnte er die praktische Bedeutung dieses Einflusses ab, weil ja viel stärkere Konzentrationen 1 : 1000, ja 1 : 200, bei Gelenken sogar 1 : 100 ohne Gewebsschädigung vertragen werden sollen. Diese Überlegung trifft aber nicht ganz zu; wir werden ja doch im Organismus dem Vuzin und Eukupin nicht so sehr in Gegenwart von Vollserum begegnen wie in enger Beziehung zum Eiter; und was den letzten betrifft, haben wir (siehe oben) gefunden, daß da sehr starke Konzentrationen des Vuzins und Eukupins ohne Einfluß auf die Bakterien sind.

Von großer Bedeutung für das desinfizierende Vermögen des Vuzins und Eukupins ist nach den Untersuchungen von Michaelis und Dernby die

Reaktion des Mediums. Sie weisen darauf hin, daß die große Differenz, welche zwischen der Wirkung dieser Stoffe in vitro und der in den Geweben besteht, noch nie genügend aufgeklärt worden ist; sie vermuten nun, daß hier das P_H des Mediums ein große Rolle spielt, und ihre Versuche beweisen das tatsächlich. In Puffergemengen stieg die bakterizide Wirkung von Eukupin, Eukupinotoxin, Vuzin und Optochin auf Staphylokokken stark an mit zunehmender Alkalität; in Bouillon mit verschiedenem P_H wurde dasselbe Ergebnis, was das wachstumhemmende Vermögen betrifft, erhoben. Die freie Base ist der wirksame Bestandteil, nicht die Ionen. Das Wirksamkeitsmaximum liegt für Eukupin bei $P_H = 8$; die Wirksamkeit im Blut erreicht nur $^3/_5$, in den Geweben $^1/_2$, in Entzündungsexsudaten nur $^1/_6$ bis $^1/_8$ dieses Wertes!

Deshalb betonen sie mit Recht, daß man jetzt einen Stoff suchen muß, der sogar bei geringem P_H noch gut wirkt, oder einen, der sein Optimum nicht bei $P_H = 8$, sondern niedriger hat, also ein Alkaloid von schwächer basischem Charakter als die bisherigen Präparate, so daß es schon bei $P_H = 7$ praktisch total hydrolysiert sein müßte. (Im Anschluß hieran sei auf die Arbeit von Vermast hingewiesen, der ähnliches fand bei der Benzoesäure, wo auch nur die ungespaltene Benzoesäure als Antiseptikum in Betracht kommt und nicht das Benzoation oder das ungespaltene Natriumbenzoat; daher hing hier ebenso die antiseptische Wirkung sehr stark mit der Wasserstoffionenkonzentration [und dem Puffergemenge] zusammen.)

Noch ein anderer physikalisch-chemischer Faktor für die Wirksamkeit der Chinaalkaloide ist zu erwähnen. Eschbaum hatte gefunden, daß Vuzin die Oberflächenspannung stärker erniedrigt als irgendein anderes Alkaloid. Als Traube diese Erscheinung genauer verfolgte und die verschiedenen Homologen miteinander verglich, fand er, daß die desinfizierenden Wirkungen der Hydrokupreine und ihrer Toxine verschiedenen Bakterien und Kokken gegenüber ihrer Oberflächenaktivität parallel gehen. Die Mikroben, auf die sie wirken, sind meist Grampositiv: Eine vollständige Analogie der Wirkungen besteht zwischen Farbstoffempfindlichkeit von Bakterien usw. basischen Farbstoffen gegenüber und Adsorptionsvermögen der Hydrokupreine und ihrer Toxine. Hierzu ist aber wieder zu bemerken, daß Michaelis und Dernby in ihrer obengenannten Arbeit bei Besprechung der Ansicht Traubes gezeigt haben, daß es viel besser ist, das desinfizierende Vermögen auf P_H als auf die Oberflächenspannung zu beziehen. Sie brachten für Eukupin die Oberflächenspannung und die Desinfektionsaktivität bei verschiedenem P_H in Kurven und verglichen diese mit einer Kurve, welche den theoretisch zu berechnenden, nichtdissoziierten Anteil bei verschiedenem P_H für eine Base mit einer Dissoziationskonstante $K_b = 10^{-7}$ angibt; hieraus ging hervor, daß die Aktivitätskurve befriedigend mit dieser „Dissoziationsrestkurve“, dagegen nicht mit der Oberflächenspannungskurve sich decken ließ.

Nach Langer sind die höheren Homologen weniger dispers als die niedrigeren, was nach ihm ihre stärkere bakterizide Wirksamkeit erklärt.

b) In vivo.

Diese Versuche in vivo, die eigentlich stets die Grundlage der Therapie bilden müssen, sind bei Eukupin und Vuzin relativ spärlich oder sehr spät

angestellt worden. Die Ursache liegt aber auf der Hand. Froh, ein starkes, vielleicht zur inneren Desinfektion geeignetes Antiseptikum gefunden zu haben gerade gegen Eitererreger, mit die gefährlichsten Feinde, denen im Kriege zu begegnen war, gab Morgenroth das Mittel aus der Hand, um vielleicht unmittelbar Menschen helfen zu können. Er selbst hat die Lücke empfunden, welche durch das Fehlen einer Prüfung am Tier, erzwungen durch die Not der Zeiten, entstanden ist. Allzu groß brauchte ihn in diesem besonderen Falle der Mangel nicht zu drücken, da die Wirksamkeit des Mittels, wenn auch nicht gegen die Eitererreger, so doch gegen die Gasbrandbazillen, schon vorher in seinem Laboratorium von Bieling festgestellt war. Dieser fand, daß es bei Meerschweinchen ebenso wie in vitro gelingt, durch Behandlung mit den höheren Homologen der Hydrochininreihe die Vermehrung und die Giftproduktion der Gasbrandbazillen zu hemmen, die Bazillen abzutöten, das Angehen der Infektion zu verhindern und so eine Schutzwirkung zu erzielen. Die Tiere wurden mit einer mit Sicherheit krankmachenden Menge der Ödemflüssigkeit schwerkranker Tiere infiziert. Reagenzglasversuch und Tierversuch gingen vollkommen parallel: In beiden waren Chinin und Optochin schwach wirksam bzw. nicht imstande, die Tiere zu retten, während Eukupin eine starke, Vuzin eine äußerst starke Schutzwirkung ausübte und in vitro schon in schwächster Konzentration die Bazillen abtötete. Nach Untersuchungen von Morgenroth und Bieling über die Abtötung von Tetanusbazillen war auch eine Wirkung von Vuzin gegen die experimentelle Tetanusinfektion zu erwarten. Sie ist bisher jedenfalls nicht erwiesen, durch Beobachtungen von Keysser sogar bestritten, denn er machte folgende Versuche:

Er behandelte 50 mg schwere Stückchen von „Münsterlinger“ Erde eine Stunde mit Vuzin, brachte dann diese Stücke in eine Muskeltasche von Mäusen. Nur wenn die Vorbehandlung mit 1%iger Vuzinlösung stattgefunden, wurde der Ausbruch des Tetanus verhindert, während eine $^1/_2$%ige Lösung dazu nicht imstande war.

Den oben erwähnten Mangel des experimentellen Nachweises der Wirkung von Vuzin gegen Streptokokken im Tiere holte Morgenroth gemeinsam mit Frl. Abraham im Jahre 1920 nach.

Seit 1919 war es Morgenroth[3]) gelungen, ein ihm brauchbares Testobjekt für die antiseptische Invivowirkung in der weißen Maus zu finden, an der er mit Hilfe einer besonderen Technik imstande war, eine chronische Streptokokkensepsis von auffallender Uniformität zu erzeugen. Nachher hat er dann in Zusammenwirkung mit Frl. Abraham versucht, diese Experimente auch quantitativ zu gestalten. Da die Eiterungsprozesse hauptsächlich im Bindegewebsapparat stattfinden, haben sie zuerst die Infiltrationsantisepsis des Bindegewebes bearbeitet in ähnlicher Weise wie Morgenroth[6]) schon früher die subkutane Pneumokokkeninfektion bei Mäusen zu bekämpfen gesucht hat. Staphylokokken eignen sich nicht zu derartigen Versuchen; deshalb wurden ausschließlich die sog. avirulenten Streptokokken verwandt, mit denen man äußerst regelmäßig verlaufende chronisch progrediente Phlegmonen im subkutanen Bindegewebe der Maus erhalten kann, welche bald von einer chronischen Allgemeininfektion gefolgt werden. Die Infektion erfolgte durch Einspritzung unter die Bauchhaut von einer Menge der Kokkenkultur, die mit Sicherheit zur Entstehung einer Phlegmone genügte. Unmittelbar danach

wurde die Infektionsstelle umspritzt mit den zu prüfenden Alkaloidlösungen in wechselnder Menge und Verdünnung. Meistens nach 24 Stunden wurden dann die Tiere getötet und vom freigelegten Subkutangewebe auf geeignete Nährböden abgeimpft. Hat die therapeutische Behandlung Erfolg gehabt, so erweisen sich diese als völlig steril, und das Bindegewebe an der Impfstelle selbst läßt auch nach 24 Stunden keine Infiltration erkennen; erst nach zwei bis drei Tagen treten an dieser Stelle nur kleine oberflächliche Hautnekrosen auf. Kurz nach der Vuzinimprägnierung ist das Bindegewebe grau verfärbt, und die Muskeln in der Nähe sind von einem grauen, matten Belage bedeckt.

Wirklich zeigte sich, wie erwartet, das Vuzin auch hier außerordentlich wirksam: 1 ccm der 1 : 2000 Lösung war noch meistens mit Sicherheit imstande, nach Impfung mit 0,1 ccm $^{1}/_{10}$ Streptokokkenkultur das Subkutangewebe innerhalb 24 Stunden völlig zu sterilisieren. (In den einzelnen Versuchsreihen schwanken die Zahlen zwischen 1:1000 und 1:4000.)

Morgenroth[10]) hat diese Versuche mit neuen Streptokokkenstämmen noch ergänzt und nach einem Angriff Keyssers veröffentlicht: „Unter 15 in 16 Versuchsreihen untersuchten Streptokokkenstämmen befanden sich nur zwei, bei denen zur völligen Sterilisation 1 : 2000 nötig war, einmal war dies nicht ausreichend. Bei den übrigen genügen Verdünnungen von 1:4000 bis 1:32000. Das Mittel ist 1:12000, ein geradezu glänzendes Ergebnis, das unsere günstigen Schlußfolgerungen aus dem Tierversuch für die Tiefenantisepsis beim Menschen rechtfertigt und bestätigt."

Man muß darum mit Morgenroth eins sein, wenn er sich mit Recht gegen die Behauptung Keyssers wendet, als habe er (Morgenroth) gefunden, daß Vuzinlösung „in Konzentration 1:10000, selbst 1:2000 im Inkubationsstadium die Lebensfähigkeit der Streptokokken in keiner Weise beeinflußte".

Morgenroth und Abraham fanden, was die Geschwindigkeit der Sterilisierung betrifft, daß, wenn man zwei Stunden nach der Infektion und Infiltration abimpft (bei nur wenig stärkeren, z. B. 1:800 Vuzinlösungen), schon eine völlige Sterilisierung erreicht ist. Als Standardmethode wurde aber doch die 24-Stunden-Methode gewählt. Aus den bei dieser erhaltenen Zahlen zeigte sich, daß das Eukupin, das in vitro nur etwa die halbe Wirkungsstärke des Vuzins besitzt, in vivo fast ebenso stark wirkt. Geht aber die Alkaloideinspritzung der Infektion um etwa 24 Stunden voran, so ist nach nochmals 24 Stunden die Sterilisierung durch Vuzin auch noch vollkommen, durch Eukupin aber nicht mehr. (Nebenbei sei bemerkt, daß die Vuzinlösung also wahrscheinlich sehr lange an Ort und Stelle liegen bleibt, was schon aus der ersten Mitteilung von Morgenroth[6]) hervorgeht.) Vuzin zeigte sich im Tierversuch ebenso stark dem Dezylhydrokuprein überlegen wie in vitro. Chinin, Hydrochinin und Optochin, in derselben Weise bei der Streptokokkenphlegmone verwendet, zeigten kaum nennenswerte Desinfektionswirkung, sogar in für die Tiere tödlichen Dosen.

Wie die Tierversuche lehrten, wird die Wirksamkeit verdünnter Vuzinlösungen schon beim einfachen Aufbewahren während weniger Tagen bedeutend schwächer; in vitro kann die Wirkungsstärke dann aber doch unverändert sein; diese Tatsache ist bisher unerklärt geblieben.

Ein Nachteil der ganzen Methode ist, wie Morgenroth[10]) selbst angibt, die große Variabilität der Bakterienkultur.

Erinnern wir uns jetzt nochmals, nach Kenntnis des Materiales, der außerordentlich ungünstigen Kritik Keyssers. Sie war gegründet auf wenig befriedigende eigene klinische Resultate, auf ihm zweifelhaft erscheinende Ergebnisse Anderer und vor allem auf den negativen Ausgang der Sterilisierung von Eiter. Aber wir können uns seinem negativen Urteile nicht ohne weiteres anschließen. Zunächst kommt dem Mißlingen des Versuches in vitro nicht diese entscheidende Stellung zu, wenn es sich um die Beurteilung praktischer Ergebnisse handelt. Darum ist uns auch zweifelhaft, ob Bijlsma das Recht hat, aus dem hemmenden Einfluß von Serum auf Vuzin zu schließen: die Alkaloide werden kaum auf die Erreger der Septikämie in vivo wirken. Wir müssen gerade als Theoretiker bescheiden sein und zugeben, daß im Organismus wieder neue, die antiseptische Wirkung verstärkende Einflüsse auftreten können; einer Therapie kann nach dem Versuch in vitro „aller Boden entzogen sein" (Keysser), aber sie ist trotzdem — gut.

Wenn Keysser nun aber gerade dieses ebenfalls auf Grund des klinischen Materiales verneint, also unsere Frage I: „Hilft es?" ablehnt, so werfen seine eigenen und die aus Mitteilungen anderer zitierten Fälle die Statistiken von anderen, auch dem Vuzin nicht freundlich gesinnten Autoren (siehe oben Hauke) nicht um, und es geht nicht an, alle positiven Befunde von Chirurgen, die eben vor dieser Therapie doch nicht schlechtere Techniker waren als bei ihrer Benutzung, nur auf subjektiven Enthusiasmus von der neuen Behandlung zu setzen. Freilich darf auch das „non nocere" nicht außer acht gelassen werden. Jedoch können wir nicht finden, daß hier Keysser der Nachweis geglückt ist, daß die Gewebsschädigung in der Mehrzahl der Fälle irgendwie so bedeutend war, daß sie das günstige Ergebnis in Frage gestellt hätte.

Zusammenfassend glauben wir, daß man unparteiischerweise nur sagen kann: „non liquet" oder, wie Heffter sich voriges Jahr aussprach: „Die Therapie befindet sich noch im Versuchsstadium."

Eins allerdings ist in jüngster Zeit hinzugekommen, was uns sehr skeptisch machen muß, und das ist die ungelöste Frage: „Wie kommt es, daß wir zum Teil denselben Namen jetzt begegnen, die ein neues Präparat (Rivanol) mit der gleichen Begeisterung empfehlen, mit denen sie die Chinaalkaloide empfohlen haben, ohne — und das ist das Entscheidende und Eindruckmachende — eigentlich zu sagen, warum nun diese Chininabkömmlinge abgesetzt sind?"

Der Schluß liegt zu nahe, daß wohl doch im Laufe der Zeiten auch die eigene Beobachtung den ursprünglichen Enthusiasten Widersprüche zu diesen ihren ursprünglichen Erfahrungen gelehrt hat. Dieser Schluß muß uns aber dann nicht nur sehr zweifelnd am Wert der jetzt verlassenen Präparate machen, sondern auch unsere Kritik sehr schärfen gegenüber den neuen, solange nicht noch andere Kronzeugen dafür auftreten.

Bevor wir zu diesem neuen Präparate kommen, das der Akridinreihe angehört, müssen wir von dem schon länger bekannten Präparate aus dieser Reihe — dem Trypaflavin — ausführlich sprechen.

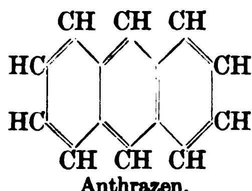
Zweiter Teil.

Die Akridinabkömmlinge.

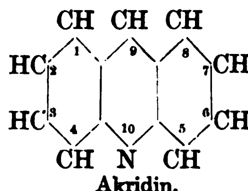
A. Trypaflavin.

Hierüber mußten wir die Literatur ausführlicher und vielleicht auch vollständiger zusammenstellen als bei den vorher genannten Stoffen, weil gerade von diesem Präparate die Mitteilungen aus der englischen Literatur in Deutschland sehr wenig und die deutschen Mitteilungen in England fast gar nicht berücksichtigt worden sind.

Chemisch gehört das Trypaflavin zu viel einfacheren Körpern als die Chinaalkaloide, indem es sich um einfache Substituenten an dem Akridinkern handelt. Wie das Chinolin ein Naphthalin, also ein Zweierring ist, worin ein CH durch N ersetzt ist, so ist das Akridin ein Anthrazen, also ein Dreierring, worin statt einer CH-Gruppe ein N getreten ist.



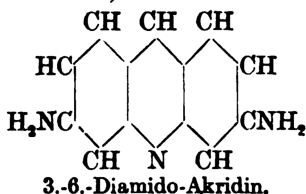
Anthrazen.



Akridin.

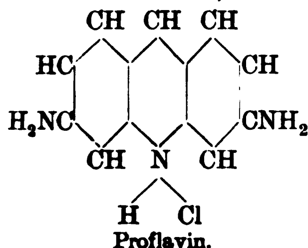
Schon 1897 hatte Mannaberg im Anschluß an Tappeiners Versuche in vitro methylierte Phosphine als Malariamittel gebraucht (Phosphin ist ein Amido-Akridin, worin eine Amidophenylgruppe angelagert ist).

Ehrlich hat dann Stoffe aus der Akridinreihe gegen die Trypanosomen in der Maus benutzt und mit einem 3,6-Diamido-Akridin Erfolge gehabt.

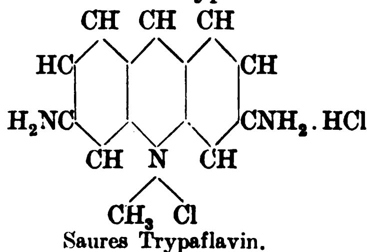


3.-6.-Diamido-Akridin.

Kräftiger erwiesen sich die Präparate, worin der am Mittelring sitzende N fünfwertig wird, also eine Ammoniumbase bildet. Es entsteht so das von den Engländern auch unter dem Namen Proflavin benutzte Diamidoakridiniumchlorid und das schon vorher von Benda dargestellte 3,6-Diamido-10-Methylakridiniumchlorid, das neutrale Trypaflavin. Wenn auch an eine der substituierenden N-Gruppen, z. B. die an der Stelle 6 stehende, noch ein Molekül HCl angelagert wird, so erhalten wir das saure Trypaflavin, schlechthin in Deutschland Trypaflavin genannt, aber von den Engländern als Flavin oder auch Akriflavin bezeichnet; wir benutzen hier nur den Namen Trypaflavin.



Proflavin.



Saures Trypaflavin.

Die Akridinabkömmlinge sind Farbstoffe, die bisher genannten alle gelb, daher der Name Flavin.

I. Therapeutische Anwendung.

1. Lokal.

a) Offene Wunden.

Von den englischen Ärzten ist 1916/17 bei den Kriegsverletzungen sehr Günstiges berichtet worden.

Wir kennen nicht alle Berichte, nur müssen sie sicher ziemlich überschwänglich gewesen sein, da schon 1917 von dem „Medical Research Committee" in einer offiziellen Mitteilung an die Presse gewarnt wurde, zuviel von Trypaflavin zu erwarten. Es sei dies keineswegs ein Mittel von Zauberkraft, man solle auch nicht die Schätzung vergessen, die schon andere neue Mittel gerade in letzter Zeit erfahren haben. Vor allem — dies berührt natürlich nicht allein die Trypaflavinpräparate — müsse man überzeugt sein, daß auch das idealste antiseptische Mittel nur Nebensache gegenüber gründlichen und tüchtigen chirurgischen Maßnahmen darstelle.

Ob diese Behauptung nicht wieder zu weit geht, bevor man wirklich Versuche mit einem idealen Antiseptikum gemacht hat? (Siehe unten auch Finger S. 552.)

Ebenso wie diese offizielle Mitteilung, spricht sich auch eine Veröffentlichung, die durch den Namen Bashford als Mitarbeiter einen besonderen Wert erhält, gegen Trypaflavin aus. Mit Hartley und Morrison hat er 50 Fälle damit behandelt und kommt am Ende zu folgenden Ergebnissen:

1. Geringe Eiterbildung.
2. Langsames Einwachsen von Epithel.
3. Verzögerung aller Heilungsprozesse.
4. In der Wundoberfläche Lebenbleiben einiger Mikroben und
5. eine gewisse Verminderung in der örtlichen wie in der allgemeinen Widerstandsfähigkeit gegen Infektion. (Hiermit stimmen die Befunde Keyssers völlig überein.)

Aber auch nach dieser wohl etwas bremsend wirkenden Mitteilung erschienen Arbeiten mit recht guten Ergebnissen. So rühmten Pilcher und Hull die Einfachheit der Anwendung, was bei den Massenverwundungen natürlich von großem Vorteil ist. Die Wunde — und auch im Frieden könne natürlich das jeder Arzt ohne besondere chirurgische Vorbildung — wird mit Gaze, die mit 0,1 %igem Trypaflavin getränkt ist, tamponiert. Ihre Wunden — Pilcher und Hull haben 5000 Fälle beobachtet — reinigten sich schnell, während eine Allgemeinreaktion ausblieb. Die Temperatur sank rasch und über ein Drittel der Wunden erreichten den erwünschten Idealzustand, um durch Naht geschlossen zu werden. Eine Reizung der Haut, die von anderen behauptet wird, glauben sie auf eine vorhergehende Hypochloritbehandlung zurückführen zu können und vielleicht auch auf eine zu starke Trypaflavinkonzentration, wie sie durch Verdampfung der Lösung auf den nicht geschlossenen Verbänden entstehen kann. Doch sind diese Gründe kaum stichhaltig, da Tubby, Livingston und Mackie auch ein Ekzem an den Händen des behandelnden Personals gesehen haben[1]). Daß

[1]) Es sei hier erwähnt, daß der Name „Akridin", der Muttersubstanz aller dieser Stoffe, wegen ihrer hautreizenden Wirkung von den Entdeckern Gräbe und Caro gewählt wurde. (Meyer-Jacobson, Lehrbuch der organ. Chem. II. 3. 1081. 1920.)

sich öfter auf den Wunden ein Belag bildet, habe nach Pilcher und Hull keine Bedeutung, er lasse sich durch NaCl-Lösung stets leicht entfernen.

Ziemlich günstige Erfahrungen teilte Bond mit, wenn er Trypaflavin in fester Form mit den Wunden (so besonders Amputationsstümpfe und granulierende Flächen) in Berührung brachte in der Form von Trypaflavinpaste in Verbindung mit Gelatine, oder mit Stärke vermischt (siehe auch Tubby, Livingston, Mackie). Für sehr schmerzhafte Wunden haben Berkeley und Bonney dann noch das viel weniger reizende ölsaure Proflavin in Form einer Paste empfohlen, während Stowell gute Erfolge von einer Trypaflavinemulsion sah.

Gegenüber diesen günstigen Berichten stehen Mitteilungen von Pearson, der nicht nur nichts Gutes, sondern Schlechtes von der Trypaflavinbehandlung gesehen hat, so daß er sie nach wiederholten, drei Jahre langen Versuchen ganz aufgegeben hat. Soweit er Gutes damit erreicht hatte, ließe sich bei sonst gleicher Methode mit steriler Gaze, mit Gaze, getränkt mit physiologischer NaCl-Lösung oder mit Borsäureverbänden dasselbe erreichen; oft aber war das Ergebnis schlechter mit Trypaflavin, wohl deswegen, weil sich der Fibrinbelag keineswegs, wie Pilcher und Hull angeben, so leicht entfernen ließ.

Einen Einwand Brownings, daß Pearson die mit Trypaflavin getränkte Gaze zu stark ausgerungen habe, während die anderen sie klatschnaß benutzt hätten, entkräftet Pearson in einer späteren Mitteilung: Er habe mit nasser wie mit ziemlich trockener Gaze die gleichen, sehr mäßigen Erfolge gehabt.

Auch Keysser konnte in Lexers Klinik an einem ziemlich großen klinischen Material nur die Minderwertigkeit des Trypaflavins anderen Desinfizientien gegenüber feststellen (siehe auch später).

Urteile, wie z. B. das von Ligat, der Günstiges über Trypaflavin zu berichten weiß, sind wohl nicht von großer Bedeutung, weil er vor der Behandlung die Wunden in erheblichem Umfange ausschneidet und mit 0,1 %igem Trypaflavin in physiologischer NaCl-Lösung ausspült, bevor er sie mit Gaze bedeckt, die mit dieser Flüssigkeit getränkt ist. Wieviel tat also hierbei die Säuberung der Wunde? Auch daß er dann im Gegensatz zu den anderen eine frühzeitige Bildung von kräftigen Granulationen findet, ist schwer auf Rechnung des Trypaflavins zu setzen. Wichtig bleibt immerhin, daß er auch bei Einspritzung einer 0,1 %igen Lösung in die Gewebe und Muskeln keinen Nachteil gesehen hat (siehe auch unter II).

Mehr Wert scheinen uns die Beurteilungen von Savery und Drummond und Mc Nee zu haben, die auch 1917 und 1918 bei guter Anwendung von Trypaflavin in großer Begeisterung hiervon sprechen. Sie untersuchten stets bei Schußwunden die Bakterienflora und waren schon dadurch zu einer genauen Beobachtung gezwungen. Ähnlich wie Pilcher und Hull betonen auch sie das Fehlen oder jedenfalls das nur geringe Vorhandensein von Allgemeinsymptomen bei frühzeitiger Anwendung von Trypaflavin und andererseits die oft geradezu wunderbar schnelle Weise, wie lokale und allgemeine Erscheinungen schwinden, wenn Trypaflavin auch noch später benutzt wird. Die ungünstigen Ergebnisse anderer Beobachter meinen sie auf deren schlechtere Technik schieben zu dürfen (siehe oben bei Vuzin S. 498)[1].

[1]) Neuerdings haben C. Bennett, J. W. S. Blacklock und C. H. Browning (Brit. M. J. 1922. II. 306) ihre Erfahrungen an 1000 Fällen von offenen Wunden publi-

Im Gegensatz zu Pilcher und Hull, die sonst auch auf seiner Seite hinsichtlich der Beurteilung stehen, meint Savery nicht mit Tamponade oder Bedeckung mit Trypaflavingaze auskommen zu können, sondern nach seiner Meinung ist die Trypaflavinlösung mit einer Pravaz- oder zahnärztlichen Nadel in alle Wundecken einzuspritzen, auch die ganze Wunde mit der Lösung zu füllen und dann mit dem Verband fest zu schließen; endlich kommt es sehr auf die Dauer der Anwendung an. Wenn die Membran, der schon obengenannte Belag, erscheint, so muß man die Behandlungsweise verändern, z. B. die Dakinsche Lösung, Brilliantgrün od. dgl. benutzen und dann erst wieder später, z. B. alle drei Tage, Trypaflavin anwenden.

Auch Carslaw und Templeton fanden das Proflavin nur im Anfang der Behandlung brauchbar und gingen, sobald der fibrinöse Belag erschien (am 5. oder 6. Tage), zu anderen Mitteln (Eusol) über. Dieselbe Vorschrift findet sich auch schon bei Browning, Gulbransen und Thornton und Drummond und Mc Nee. Die Behandlung mit Umspritzung von Trypaflavin hat sich Savery auch außerordentlich bei gewöhnlichen Furunkeln bewährt. Freilich muß man manchmal an zwei und mehr Stellen mit einer ganz feinen Nadel einspritzen, um wirklich alles zu infiltrieren. Auch Lymphangitiden wurden nach Umspritzen des entzündeten Lymphgefäßes auffallend besser.

Die Unschädlichkeit — wie hier vorgreifend mag erwähnt werden — sieht man auch daran, daß Savery 0,1%ige Lösungen ungestraft in die Bauchhöhle einspritzen konnte bei Appendixabszeß, bei Magenperforation usw.

Auch im Jahre 1919 äußert sich Watson Turner sehr zufrieden über Trypaflavin bei sehr schweren Zersplitterungsbrüchen des Kiefers, wobei die septische Infektion in sehr engen Grenzen zu halten war.

Auf deutscher Seite sind wir hinsichtlich der Wundbehandlung mit Trypaflavin fast nur günstigen Urteilen begegnet. Ein ausführliches Eingehen wollen wir uns hier ersparen. In einer kleinen, zu Reklamezwecken zusammengestellten Broschüre der Erzeugerfirma des Präparates (Cassella in Frankfurt) sind die Mehrzahl der günstigen Urteile, und zwar in nicht aufdringlicher Weise zusammengetragen (siehe u. a. Flesch, Henrichsen, Münzel, Veit, Wolff). Verwandt wurde sowohl Trypaflavin als Spülung mit 0,1%iger Lösung, als Durchtränkungsmittel für Gaze, wie endlich als Puder und Pulver. Auf den grundsätzlichen Vorteil, den die Anwendung von Heilmitteln in der festen Form hat, wollen wir nicht weiter eingehen: u. a. besteht er im Anlegen eines Depots, von dem aus ein gewisser Spiegel an der wirksamen Substanz in Geweben und Blut erzielt werden kann.

Der einzige Autor, der mit Trypaflavin und Vuzin noch andere Wunddesinfizientien in ihrem therapeutischen Effekt am Menschen genauer verglichen hat, ist Keysser. Er verfügt über eine Reihe von 113 Fällen von chirurgischen Infektionen verschiedenster Art.

Zuerst wurde Bakteriengehalt und Verlauf aseptischer Operationswunden verglichen bei 4 Fällen, wo nur sterile Gaze, bei 11, wo nur Jodoformgaze, und bei 1, wo beide zur Tamponade verwendet waren. Die Heilung unter steriler Gaze erfolgte mindestens ebenso rasch wie unter Jodoformgaze, und unter letzterer waren in den Wunden ebenso-

---

ziert, z. T. nach histologischer Kontrolle. Sie verwenden die Lösung 1 : 1000 von Trypaflavin (und Proflavin) in Gaze klatschnaß, und verhindern die Verdunstung. Ohne Ausnahme keine Membranbildung, keine nennenswerte Blutungen, keine Verzögerung der Heilung, kräftige Granulationen.

oft Bakterien nachweisbar. Bei infizierten Wunden und gespaltenen eitrigen Prozessen wurde eine Behandlung versucht mit Trypaflavingaze (20 Fälle). Der Keimgehalt der Wunden wurde in diesen Fällen vom Antiseptikum nicht beeinflußt: der im Anfang vorhandene Eitererreger konnte bis zur vollständigen Heilung nachgewiesen werden. Beim Jodoform wurden keine Gewebsschädigungen beobachtet; bei stark trypaflavinhaltiger Gaze dagegen war in 4 Fällen die Wunde mit dicken, speckigen, gelblichbraunen Belägen ausgekleidet, in 4 Fällen die Heilung durch Verhinderung der Granulationsbildung wesentlich verzögert und in 3 Fällen traten Rezidive auf; auch die übrigen Trypaflavinfälle zeigten in geringerem Grade dasselbe. (Zu bemerken ist aber, daß Keysser, im Gegensatz zu den englischen Autoren, die Gaze trocken benutzt hat [s. bes. Browning S. 517]).

Weiter wurden 32 Fälle, von denen 3 frische Verletzungen und 29 eitrige Wundprozesse waren, mit Vuzin 1 : 10 000 bzw. 1 : 2000 nach der Klappschen Technik behandelt; von diesen 29 Fällen wurden 19 Fälle durch die Vuzininjektion geheilt, in den 10 übrigen versagte das Mittel. Die Bakterien blieben bis zur Heilung im Wundsekret nachweisbar. Bei Trypaflavininjektionen (2—15 ccm der Lösung 1 : 1000) in die Gewebe war das Ergebnis eher schlechter als besser: von 9 behandelten Fällen (2 frische und 7 eiternde Wunden) wurde in 5 der gewünschte Erfolg erreicht, während das Trypaflavin in 4 Fällen versagte. Der ganze Verlauf des Eiterungsprozesses war jedoch, verglichen mit dem bei Vuzin, deutlich ungünstiger. Schließlich wurden noch 8 Fälle mit frischem normalem Menschenserum und 13 mit hypertonischer Kochsalzlösung behandelt, mit zum Teil verblüffend günstigem Erfolg.

Zusammenfassend kann man also wohl sagen, daß hier der Vergleich zu ungunsten des Trypaflavins ausfiel.

Diese Zusammenfassung von Keysser als eine endgültige anzusehen, können wir uns nicht entschließen. Denn wenn wir, was die günstigen Urteile anlangt, keines davon für beweisend halten können, weil u. a. die Vergleichszahlen mit anderen Methoden fehlen, so ist doch andererseits auch das Keyssersche Material nicht so groß, um alle positiven Ergebnisse aufzuheben.

Unter dem Gesichtspunkt „semper aliquid haeret", das meistens nur im schlechten Sinne gemeint ist, muß man wohl zugeben, daß die Anwendung von Trypaflavin in der Wundbehandlung von Nutzen sein kann und nicht widerraten werden darf, da fast einstimmig die Unschädlichkeit der Behandlung betont wird (siehe auch später).

b) Gelenke.

Im Gegensatz zu den Chinaalkaloiden ist Trypaflavin kaum zur Behandlung von tiefgelegenen und relativ abgeschlossenen Prozessen, wie Gelenk- und Brustfelleiterungen, benutzt worden.

Einen sehr günstig verlaufenden Fall eines vereiterten Knies beschreibt Hilleyer. Eine Knieeiterung, deren Ursache auch von der bakteriologischen Seite nicht aufzuklären war, wurde 30 Tage lang mit verschiedenen Mitteln, auch mehrfacher Punktion, behandelt; die Temperatur blieb stets hoch. Nachdem an eine Punktion eine Einspritzung von 30 ccm 0,1%iger Trypaflavin angeschlossen war, sank die Temperatur und wurde normal; Schmerzhaftigkeit und Schwellung verschwanden; $2^1/_2$ Wochen später konnte mit passiven Bewegungen begonnen werden, wonach das Knie ganz ausheilte. Bohland empfahl die lokale Injektion in größeren Gelenkexsudaten beim akuten Gelenkrheumatismus.

c) Schleimhautinfektionen.

Sehr begeistert ist von englischer Seite über den Nutzen des Trypaflavins bei der Chirurgie des Auges gesprochen worden. Lawson hat meistens

eine 0,025 %ige Lösung benutzt, da die 0,1 %ige nach einigen Tagen reizt. Bei Augenwunden nach Operation hat Trypaflavin ausgezeichnete Dienste getan, insofern man überhaupt ein Antiseptikum anzuwenden hatte. Dies galt bei Fremdkörperverletzungen, wobei er keinen Fall von Infektion mehr erlebt hat, falls er vom Beginn der septischen Entzündung ab mit Trypaflavin behandelt hat. Bei allen Operationen, wo genäht werden mußte, sah er die Nähte vollkommen hell bleiben, frei von Lymphe und reizlos.

Bei Perforation der Kornea mit Irisvorfall und bei einigen entzündlichen Glaukomen sah er Gutes, wenn er eine stärkere Lösung (0,1 %) anwandte; auch den Verband nach Transplantation konnte man tagelang unangerührt lassen, sofern man nur die Gaze von Zeit zu Zeit mit frischer Trypaflavinlösung befeuchtete. Lawson meint, daß die wirklich desinfizierende Kraft viel geringer ist als die Fähigkeit, eine Eiterung zu verhindern oder zu beschränken, also Überwiegen der prophylaktischen über die therapeutische Brauchbarkeit.

Von deutscher Seite ist uns nur die Verwendung von Trypaflavin bei Blennorrhoe des Auges bekannt geworden. In einer Dissertation aus der Frankfurter Augenklinik berichtete Erna Fürstenau, daß sie mit Trypaflavin allein und mit Trypaflavin-Silbernitrat bei auffallend schnellem Verschwinden der Sekretion die Conjunctivitis gonorrhoica geheilt hat. Allerdings kommen nach alleiniger Trypaflavinbehandlung zuweilen nach einiger Zeit die Gonokokken zurück, und erst die Kombination mit dem Silberpräparat führte zum Ziele.

Daß das Trypaflavin an sich aber von der Augenschleimhaut viel besser vertragen wird als andere Antiseptika, zeigten Browning und Cohen am Kaninchenauge; allerdings ergaben sich in Hinsicht auf die irritierende Wirkung deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Fabrikaten, obwohl ihre antiseptische Kraft ziemlich gleichmäßig war.

In der obengenannten Zusammenstellung von Cassella werden auch noch günstige Berichte von Solm und Henrichsen auch bei anderen infektiösen Konjunktivitiden angeführt. —

Mehreren günstigen Beurteilungen über die Verwendung von Trypaflavin zur Desinfektion kommt man in der oto- und stomatologischen Literatur entgegen. Hauptsächlich sind es deutsche Mitteilungen, und wohl beeinflußt von dem Genius loci, wo das Präparat erfunden und hergestellt ist, haben sich gerade Kliniker von Frankfurt und seiner Umgebung damit beschäftigt. So haben Voß und seine Schüler von der sehr nützlichen Verwendung nach Aufmeißelung des Warzenfortsatzes und bei stark sezernierenden Wunden des Gehörganges berichtet. Im Gegensatz zu Erfahrungen mit Vuzin, wo speckige Beläge nach Verschluß einer Antrotomiewunde erwähnt werden, sollen nach Trypaflavin die Granulationen frisch und rot ausgesehen haben, und die Wunde schnell und reizlos verheilt sein. Auch sonst soll die Sekretion auffallend rasch aufgehört haben. Uns scheint die Zahl der mitgeteilten Fälle recht klein.

Für Angina, Stomatitiden usw. wurde von mehreren Trypaflavin empfohlen. Von Spieß in der Form der Panflavinpastillen (in einem Liter aufgelöst liefern diese eine 0,1 %ige Trypaflavinlösung in physiologischer Kochsalzlösung). Wir hören von Empfehlungen bei der Plaut-Vincentschen Angina durch Rahnenführer und Feiler; dasselbe meint Marcus Maier (Stuttgart), der außerdem bei Soor in 7 Fällen sehr Gutes gesehen hat; es wurde mit 0,5—1 %iger Lösung

gepinselt oder ein Spray benutzt. Im letzten Jahre äußerte sich ebenfalls Meyer (Dresden) sehr günstig über Pinselung mit Trypaflavin und Eukupin, aber er fügt hinzu, daß man gerade bei der Beurteilung therapeutischer Methoden bei der Plaut-Vincentschen Angina besonders vorsichtig sein muß, denn ein Fall von einem tiefen Geschwür auf der einen Tonsille kam in acht Tagen ohne jede Behandlung, abgesehen von Gurgeln mit Wasserstoffsuperoxyd, zur restlosen Heilung, und Schwerin berichtet einige Wochen nach der Mitteilung von Meyer, daß Pinselungen mit offizineller Jodtinktur zwei Tage nacheineinander und dann mit 10%iger Chromsäure einen zauberhaften Erfolg geben, wenn zugleich mit H_2O_2 gegurgelt wird. Er meint, man könne die unbequemere (?) Trypaflavin- und Eukupintherapie entbehren. Spieß gebrauchte bei Angina sogar $1^1/_2$%ige Lösung und spritzte sie submukös um die Tonsillen ein. In seiner Mitteilung fehlt eine Angabe über die Zahl der Fälle, und sie ist mehr von theoretischer Bedeutung über die Wirkung des Trypaflavins im Speichel (siehe später).

Fervers legte bei der sog. Kriegsstomatitis während der Nacht Trypaflavingaze längs des Zahnfleisches und war hiermit außerordentlich zufrieden. Die zuletzt genannten Arbeiten stammen aus den letzten zwei Jahren, aber schon 1917 hat Wells bei der Alveolarpyorrhoe als ein gutes Mundwasser eine 0,05%ige Trypaflavinlösung in Mischung mit Desoxycholat und Chinin empfohlen, und zwei Jahre später hat Watson Turner ähnlich wie der eben zitierte Fervers Trypaflavin für die Stomatitiden mit großem Nutzen gebraucht; nur verwandte er keine Einlage von Gaze, sondern spritzte den Mund mit 0,1%iger Lösung aus.

Es scheint uns unmöglich, den wirklichen Nutzen der Trypaflavinbehandlung nach all den genannten Fällen zu beurteilen, da es sich um Krankheiten handelt, die allen möglichen Einflüssen leicht zugänglich sind. Aber auch hier ist jedenfalls wichtig, die Unschädlichkeit von Lösungen selbst bis zu $1^1/_2$% — allerdings bei submuköser, nicht aber subkutaner Anwendung — hervorzuheben.

d) Hautinfektionen.

Noch kurz wollen wir auf die sehr warm empfohlene Trypaflavintherapie von Hauterkrankungen hinweisen. Bei einer der scheußlichsten Krankheiten, dem Pemphigus, gelang es Arning in der Hamburger Klinik, mit Pinselungen von der Stirn bis zu den Zehen mit einer 1%igen Trypaflavintinktur die Pemphigusblasen steril zu erhalten und damit das Platzen mit Sekundärinfektion zu verhindern. Durch Vermeidung des gräßlichen Geruches, der Isolierräume nötig macht oder das allein rettende permanente Wasserbad erfordert, ist es Arning seit 1918 geglückt, die Pemphiguspatienten neben den anderen ruhig auf den allgemeinen Sälen liegen zu lassen. Es kommt manchmal erst nach einigen Wochen zu einer Überwindung des Anfalles. Man muß aber bemerken, daß diese Empfehlung bei der doch immer relativ seltenen Krankheit, deren Verlauf außerdem stark wechselt, nur beschränkten Wert hat. Eine Schädigung der Nieren hat Arning nie beobachtet (Zahl der Fälle unbekannt).

Desgleichen schreibt Unna in der obengenannten Cassellaschen Broschüre sehr zufrieden über Trypaflavin, das er als eines der besten kokkentötenden Mittel ansieht und dessen Anwendung er vor allem bei Impetigo für sehr

vorteilhaft hält. Ähnliches hat schon vorher Werner berichtet bei allerlei Pyodermien. Nach Betupfen mit 0,1—1%iger alkoholischer oder wässeriger Lösung bedecke sich die eiternde oder nässende Wunde mit einer intensiv goldgelb gefärbten Schicht, unter der die Heilung auffallend rasch erfolgt. Außer der Hamburger Schule haben auch andere Ärzte Gutes bei der Behandlung von Hautkrankheiten mitgeteilt, so bei der Bartflechte und Trichophytie, bei Herpes tonsurans, bei Wunddiphtherie (Franz).

e) Genitalerkrankungen.

Daß Trypaflavin auch als Antigonorrhoikum empfohlen wurde, sei erwähnt. Zur lokalen Verwendung bei Gonorrhoe eignet sich nach den anfänglichen Mitteilungen eine wässerige 1‰ige Trypaflavinlösung nicht wegen der außerordentlichen Schmerzhaftigkeit; außerdem sind die Resultate unbefriedigend. Besser ist jedoch eine gleich starke Lösung, wenn man 2% Alkali zusetzt; dann verschwinden in der Hälfte der Fälle Eiter und Gonokokken innerhalb 14 Tagen (Armstrong). Watson war, wie Browning und Cohen mitteilen, bei der Behandlung von 8000 Fällen überzeugt von einer günstigen Wirkung, und auch Davis und Harrell empfehlen es stark: die Wirkung ist aber sehr wechselnd und fehlt bisweilen ganz. Auf die Empfehlung bei weiblicher Gonorrhoe kommen wir noch zurück.

Nützliches berichtet man auch von der lokalen Anwendung mittels Spülung bei Uteruskarzinom, mittels Trypaflavingaze und Trypaflavinstreupulverbehandlung und mittels Salbe bei zerfallendem Mammakarzinom. Lewin meint hierbei sehr Gutes hinsichtlich der Desinfektion, Desodorierung und der Einschränkung der Sekretion und des Zerfalles gesehen zu haben. Hüssy hat, wie wir hierbei erwähnen wollen, Mäusekarzinome mit Trypaflavin sogar ganz zum Verschwinden bringen können (was für ein Karzinom und wieviel Fälle?).

2. Innere Anwendung.

a) Bei Sepsis.

Uns bleibt jetzt noch die Anwendungsweise zu besprechen, wobei man am meisten von einer wirklichen inneren Desinfektion sprechen kann, der intravenösen Einspritzung. Wie steht es hier mit dem Nutzen?

Auch hier finden wir eine ziemliche Anzahl von Autoren, die ihn zweifelsfrei bejahen, und nur einzelne, die ihn bestreiten.

Voran steht natürlich die Behandlung wirklicher Sepsis. Hierüber ließen sich aber nur wenige Angaben finden, wenigstens was den Menschen betrifft (über die experimentelle Septikämie bei Kaninchen, wo Tubby und Mitarbeiter nichts Günstiges feststellen konnten, siehe später).

Willisch berichtet, bei 20 Fällen von puerperaler Infektion 0,5% Trypaflavin intravenös gegeben zu haben. In drei Fällen trat Exitus ein, unter den anderen genesenden befanden sich aber solche, die nach den sonstigen Erfahrungen als sehr ungünstig anzusehen waren, so daß der gute Ausgang als Erfolg der Trypaflavinbehandlung anzusehen sei. Da man in einem der tödlich ausgegangenen Fälle sowohl Nierenschädigung wie eine akute Leberatrophie fand, möchte Willisch nicht die völlige Unschädlichkeit von Trypaflavin u. a. für die Nieren behaupten (siehe dazu oben Arning und weiter unten Haupt). „Freilich“, sagt Willisch selbst, „ist bei schwerer Sepsis nicht zu

sagen, wieweit die Schädigung der inneren Organe von der eigentlichen Krankheit herrührt". Bohland behauptet, auch Gutes bei Sepsis gesehen zu haben.

b) Bei Gonorrhoe.

Den Gonokokken vom Blutwege beizukommen, ist in der Bonner Frauenklinik von Haupt versucht worden. Nach Ausprobieren, erst mit kleiner Konzentration nach längeren Zwischenpausen, hat Haupt zuletzt 3—6mal im Laufe von zwei aufeinanderfolgenden Tagen 2%ige Lösung injiziert, jedesmal etwa 0,3—0,4 g, im ganzen durchschnittlich zwischen 1,6—2,2 g. Zusammen hat er 20 Fälle auf diese Weise behandelt. Darunter waren 18 Urethralerkrankungen, wobei er in vier Fällen Mißerfolge hatte, d. h. Freiheit von Gonokokken trat nicht innerhalb vier Wochen ein, und unter 18 Zervixerkrankungen hatte er 7 Mißerfolge. Gleichzeitig fand in einzelnen Fällen lokale Behandlung statt, ohne das Ergebnis zu ändern. Uns scheint bei der geringen Zahl und dem komplizierten Vorgehen nicht zulässig, überhaupt irgendeinen Schluß zu ziehen; auch nicht unter allem Vorbehalt, wie es Verfasser tut. Er behauptet nämlich, im Verhältnis zu den sonstigen Heilerfolgen mit Silberverbindungen ein um 10% besseres Ergebnis bei seiner intravenösen Trypaflavinanwendung erhalten zu haben und ferner eine um etwa ein Drittel kürzere Zeit zur Heilung zu gebrauchen. Was bedeutet aber eine solche Berechnung bei im ganzen 20 Fällen und diesem schwankenden Ergebnis!

Wichtiger scheint uns seine Feststellung, daß unter den 100 Injektionen nur einmal leichter Schüttelfrost eintrat, zweimal Erbrechen und sonst nur fünf ganz unbedeutende Klagen. Niemals Auftreten von Fieber oder von Schädigung seitens der Nieren.

In neuester Zeit haben Hoffmann und Meilsberg sich ungünstig, Schönfeld und Whitehouse günstig für diese Trypaflavintherapie ausgesprochen. Über Versuche von Baer und Klein über intravenöse Anwendung von Trypaflavin, die seinerzeit angekündigt wurden, ist uns nichts mehr bekannt geworden[1]).

c) Bei Grippe.

Wie viele andere Mittel wurde Trypaflavin auch bei der Grippe, und zwar intravenös, empfohlen. Die Gabe per os verbot sich nach Bohland, weil Trypaflavin auch in Geloduratkapseln leicht Erbrechen hervorruft. Nach Einspritzung von 100 mg in einer 0,5%igen Lösung sah er Temperatur und Puls am folgenden Tage deutlich sinken und die Patienten auffallend schnell genesen. Es handelt sich um unkomplizierte Fälle, nur mit starken Störungen des Allgemeinbefindens, also Fälle, die man als schwer bezeichnet. Desgleichen sah Bohland bei 11 Influenzapneumonien nur Gutes. In 10 Fällen trat ein rascher, aber nicht kritischer Temperaturabfall ein, nur in einem Falle blieb dieser aus. Alle 11 Fälle genasen, dies in einer Periode, wo die Sterblichkeit sonst sehr hoch war.

Crohn beschreibt ebenfalls 5 Fälle von Grippepneumonie, die alle günstig auf Trypaflavin reagierten, wobei auch subjektiv von allen Patienten versichert wurde, daß die Injektion zunächst äußerst wohltuend wirke. Nach der

[1]) Neuerdings teilte Pincsohn (Klin. Wochenschr. 1922. 1434) mit, mit intravenöser Trypaflavinbehandlung bei weiblicher Gonorrhöe unter 24 Fällen nur 2 sichere Heilungen erreicht zu haben.

Entfieberung trat eine große Mattigkeit auf, die fast an Schlafsucht grenzte. Indessen dauerte die Rekonvaleszenz nicht länger als bei Pneumonien überhaupt. Auch Kraus erhielt einen günstigen Eindruck von der intravenösen Verwendung des verwandten Argoflavins bei Grippepneumonie.

Crohn macht darauf aufmerksam, daß man, ebenso wie bei Salvarsaninjektion, sorgfältig (gegen etwaige Entstehung schmerzhafter Infiltrate) darauf achten muß, daß nichts neben die Vene kommt. Dem Urteil von Crohn ist wohl ein gewisser Wert beizulegen, weil er ein Vorkämpfer für die Behandlung der Grippe mit Serum, speziell Diphtherieserum, ist, aber in schweren Fällen doch nicht damit auszukommen dachte, und so seine eigene Methode durch Trypaflavinbehandlung ersetzte.

c′) Anwendung verwandter Stoffe.

Eine Empfehlung der Akridinfarbstoffe, allerdings des Flavizids, bei Diphtherie ist vor kurzem von Langer erschienen. Ebenfalls hat Leschke Trypaflavin in Verbindung mit Silber, das Argoflavin, bei septischen Erkrankungen, so bei Endokarditis lenta, bei Grippe empfohlen, und er meinte einen Fortschritt in diesen Präparaten gegenüber den kolloidalen Silberpräparaten konstatieren zu können. Eine objektive Begründung des Urteils scheint uns nicht vorzuliegen.

d) Bei Pyelozystitis.

Da Bohland nicht nur in den oben zitierten Grippefällen allgemein klinisch Günstiges von der Trypaflavinbehandlung sah, sondern in einem Falle von Pyelonephritis mit Zystitis durch Kolibakterien die Besserung gleichsam unter dem Mikroskop verfolgen konnte (Schwinden der Zylinder, Abnahme der Kolibakterien, desgleichen auch Haupt in 8 Fällen), da er ferner auch in einem Falle von Gelenkrheumatismus einen Erfolg feststellte, empfiehlt er es im allgemeinen „für alle Bakterienkrankheiten, bei denen die Erreger im Blut gefunden werden, aber auch für solche Krankheiten, wo die Erreger im Blut vermutet werden können."

e) Bei Protozoenerkrankungen.

Bei Protozoenerkrankungen hat sich Trypaflavin nach Bohlands Meinung nicht bewährt, insofern es gegen Malaria und Schlafkrankheit erfolglos gewesen sein soll (siehe z. B. Kalberlah und Schloßberger).

f) Bei Meningitis.

Sehr begeistert ist Spieß von der Anwendung des Trypaflavins bei Meningitis. Einen Fall mit absolut infauster Prognose (im Anschluß an eine Operation eines Hypophysentumors) sah Spieß durchkommen nach Ausspülung und Drainage aller Ausgangsstellen mit Trypaflavinlösung bzw. Gaze und gleichzeitiger intravenöser wiederholter Einspritzung von Trypaflavin und Argoflavin während 10 Tage.

Die Genesung ist nach seiner Meinung unzweifelhaft auf die Trypaflavinbehandlung zu schieben. Wegen der experimentellen Grundlage dieser Therapie, ob überhaupt ein Übertritt von Trypaflavin von der Blutbahn in die Meningen statthat, siehe später Lenz und auch Fleischmann, der feststellte, daß bei bestehender Meningitis beim Menschen zwar Trypaflavin aus dem Blute in den Liquor übergeht, aber die klinischen Resultate nicht erwähnt.

3. Beurteilung des Heilwertes.

Getreu unserem Programm wollen wir hier noch einmal erst die Frage im Zusammenhang beantworten: „Hilft Trypaflavin oder hilft es nicht?" unabhängig von allen theoretischen Erwägungen.

Übersehen wir das Material, so können wir unmöglich eine eindeutige Antwort geben. Unvoreingenommen wird man sagen müssen: Nirgends ist bisher der Nutzen exakt nachgewiesen. Wo ein solcher behauptet ist, ist die Zahl der Fälle klein, und die Frage auch nicht systematisch genug geprüft. Ohne nochmals in eine Kritik der einzelnen Behauptungen einzutreten, sei z. B. auf die Angabe von Willisch hinsichtlich des Nutzens bei der Puerperalsepsis hingewiesen. Gerade hierbei haben wir es mit einer Krankheit zu tun, bei der die Stellung einer Prognose auch wohl für die Erfahrenen unmöglich ist. Was kann dann eine 20fache Anwendung eines Präparates lehren?

Ist aber der Nutzen auch bisher nicht nachgewiesen, so wäre es unserer Meinung nach falsch, ihn schlechtweg zu leugnen. Da wir nun ferner wiederholt darauf hingewiesen haben, worauf wir auch nochmals sogleich im Zusammenhang zurückkommen, daß ein Schaden durch das Präparat so gut wie nie angerichtet ist, es aber in einem Teil von sehr schweren Krankheiten, wo uns jede, auch die geringste Hilfe von Wert sein muß, vielleicht mit Nutzen angewandt werde, so sind wir verpflichtet, die Fortsetzung von Versuchen zu empfehlen und uns um die Grundlage der Therapie zu kümmern.

II. Giftigkeit.

a) Quoad vitam.

Wie groß ist die Giftigkeit von Trypaflavin? Ohne Schaden sind 0,1, später 0,5%ige Lösungen intravenös injiziert worden und bis zu Mengen von 40 ccm, also 0,2 g auf einmal (siehe Bohland). Leschke geht bis zu 80 und 100 ccm täglich, also bis 0,4—0,5 g. Bei der Empfehlung von Spieß, 40 ccm von einer 2%igen Lösung = 0,8 g innerhalb 24 Stunden zu geben, ist uns nicht klar geworden, auf ein wie großes Material er sich hierbei stützt. Tödliche Vergiftungen mit Trypaflavin sind nicht bekannt. Auch nichts Sicheres über Schädigung lebenswichtiger Organe.

Von Nebenwirkungen sind genannt: Vereinzelt auftretende Fälle von Erbrechen, Temperatursteigerung, Kollaps, Kopfschmerz usw., die aber, soweit uns bekannt, niemals ernstere Folgen gehabt haben (Bohland, Haupt); auch Sonnenlichterytheme (siehe unten) sind beobachtet.

Der englische Pharmakologe Dixon gibt an, daß bei zu großer Flavinresorption Vergiftung mit Ödemen auftreten kann. Bohland, Haupt, Arning haben niemals eine Nierenschädigung beobachtet; Willisch bezweifelt aber, ob es so unschädlich ist. Savery hat bereits 1918 die Unschädlichkeit von 0,1%iger Lösung in der Bauchhöhle betont. Auch Browning, Gulbransen und Thornton geben an, daß das Peritoneum eine 0,1%ige Lösung gut verträgt. Proflavin scheint noch weniger reizend zu sein. Wenigstens wird bei Mäusen nach diesen Autoren selbst in konzentrierten Lösungen wenig Schädliches gesehen, wo Trypaflavin schon stark reizt. Damit stimmt überein, daß auch die allgemeine Giftigkeit mit subkutaner Injektion bei Mäusen bestimmt für Proflavin gering ist. Genauere Bestimmungen über die Giftigkeit am Tier stammen von Tubby, Ferguson, Mackie und Hirst. Sie konnten 0,01 g

Trypaflavin oder 0,02 g Proflavin unbedenklich erwachsenen Kaninchen und Katzen intravenös injizieren. Eine Hauptrolle spielt die Geschwindigkeit der Injektion, da bei größerer Schnelligkeit Agglutination von Blutkörperchen (siehe unten) eintreten kann. Kaninchen vertragen keine mehrmalige Injektion subletaler Dosen. Lenz fand als hauptsächlichste Wirkung bei großen Dosen (40—50 mg pro Kilogramm) die Lähmung des Atemzentrums, später auch des Herzens und der peripheren Vasomotoren; auch die Körpertemperatur wird herabgesetzt. Browning und Cohen fanden als höchste Dosis tolerata bei Mäusen von 20 g 0,003 g Proflavin oder 0,0006 g Trypaflavin; Kaninchen erhielten ohne Schaden 50—70 mg Proflavin pro Kilogramm intravenös. Bei einem narkotisierten Affen schien Injektion von 2,5 mg pro Minute pro Kilogramm das Herz wohl einigermaßen zu gefährden.

An dieser Stelle mögen auch Versuchsergebnisse angeführt werden, welche uns, obwohl noch nicht publiziert, in freundlichster Weise von Herrn Prof. Ellinger in Frankfurt a. M. zur Verfügung gestellt wurden. Kaninchen von 1,25—1,5 kg vertrugen Dosen von 50 oder 100 mg Trypaflavin per os, täglich 5 Wochen lang, ohne nachweisbare Schädigung, nahmen sogar bisweilen an Gewicht zu. Der Harn zeigte niemals Eiweiß; die gesund getöteten Tiere zeigten nur eine starke Hyperämie der Bauchorgane, namentlich des Darmes, der bei größeren Gaben auch mäßig geschwollen war; niemals wurden Durchfälle oder blutiger Kot beobachtet. Bei einem Tiere von 1080 g verursachten 500 mg per os, einmal gegeben, nur starke Verminderung der Freßlust: am vierten Tage wurde das Tier getötet und seziert, wobei alles sich normal zeigte, nur der Darm war gelb gefärbt. Eine einmalige Gabe von 1 g per os tötete ein Tier von 1140 g in 48 Stunden ohne charakteristische Symptome: Reflexe schwach, Atmung langsam und oberflächlich; vor dem Tode fiel die Mastdarmtemperatur auf 28°; kein Eiweiß im Harn. Sektion: Nur starke Blutüberfüllung im Bauche, besonders in Darm und Nieren. Der Tod erfolgte also nach Ellinger wohl durch allmähliche Lähmung des Atem- und Gefäßnervenzentrums, vielleicht auch der Zentren für die Wärmeregulierung. Der langsame Eintritt des Todes im Vergleich zu dem sofortigen Atemstillstand nach Einspritzung des zehnten Teils in eine Vene spricht für die langsame und unvollständige Resorption vom Darm aus. Intravenös tötet 80 mg pro Kilo Kaninchen in etwa 1 Minute durch Atemstillstand unter Erstickungskrämpfen; 30 mg pro Kilo einmalig verursacht nur vorübergehende Albuminurie und Mattheit; auch 16—30 mg pro Kilo können schon dieselben Symptome verursachen, nämlich bei Haferfütterung; bei Fütterung von frischen Pflanzenteilen waren die Symptome weniger ausgesprochen. Wiederholung solcher kleinen Gaben führt schließlich unter stärkster Abmagerung und Entkräftung zum Tode. Einmalige Injektion von 35 mg verlangsamte die Atmung etwas und schwächte sie ab, während sich der Blutdruck kaum veränderte; Wiederholung nach 20 Minuten hatte den gleichen Erfolg; als 3 Minuten später noch 60 mg pro Kilo eingespritzt wurde, trat Atemstillstand und starke Blutdrucksenkung durch zentrale Vasomotorenlähmung ein. Das Herz aber arbeitete noch ruhig weiter bei künstlicher Atmung. Auch hier wieder Blutüberfüllung der Bauchorgane.

Die Resultate bei Verabreichung per os an Hunden stimmten im wesentlichen mit denen bei Kaninchen überein. Ein Tier von 17 Kilo, daß 7 Wochen lang täglich 100 mg in Gelatinekapseln erhielt, magerte während dieser Zeit

ab; dreimal trat Erbrechen auf; keine Albuminurie; Kot schließlich dünnbreiig. Dann wurde das Tier getötet. Sektion: Dünndarm stellenweise etwas hyperämisch und geschwollen; Nieren etwas hyperämisch. Nur Darm und Leber stark gefärbt. Bei einem zweiten Tiere dieselben Befunde. Ein drittes Tier erhielt täglich 50 mg in Pillen ohne jede Störung während 9 Wochen. Ein vierter Hund vertrug 15 mg täglich (in Pillen) während 5 Wochen gut; Erhöhung der Dosis auf 100 mg in Kapseln während 14 Tagen rief aber wieder die bekannten Symptome hervor.

Beim Frosch fand Ellinger nach Einspritzung von 5 mg in den Rückenlymphsack bei einem Tiere von 30 g, daß die willkürlichen Bewegungen bald schwinden, und nach einiger Zeit Rückenlage vertragen wird, obwohl die Reflexe erhalten bleiben; schließlich aber verschwinden auch diese, der Herzschlag verlangsamt sich und nach 5—6 Stunden tritt Tod durch Herzstillstand ein. Eine Dosis von 0,125 mg pro Gramm Frosch tötet in 24 Stunden. Auch hier spricht der langsame Eintritt des Todes für langsame Resorption vom Lymphsack aus. Curare-artige Wirkung fehlt, trotz der quaternären Basennatur des Trypaflavins (siehe auch Lenz).

b) Schädigung der Gewebe.

α) Beim Menschen.

Was nun im besonderen die Schädlichkeit auf die Gewebe, und zwar auf Haut, Muskel usw. betrifft, so haben wir bereits darauf hingewiesen, daß subkutane Einspritzungen zu starker Lösungen sehr schmerzhaft sind, und, wie schon erwähnt, zu Infiltraten, auch zu Nekrosen führen (siehe u. a. Crohn, S. 522). Zunächst wurde in der englischen Literatur, z. B. von Ligat, angegeben, daß Einspritzungen in die Gewebe bzw. in die Muskeln in 0,1%iger Lösung ohne Nachteil vertragen werden. Durch Spülungen mit Trypaflavin, Trypaflavingaze, -salbe usw. scheint die Haut sehr wenig gereizt zu werden. Wir erwähnten schon die Angabe von Pilcher und Hull (und Savery äußert sich im gleichen Sinne), daß sie auch bei Behandlung von 5000 Wunden niemals eine Schädigung der Haut gesehen hatten. Hiermit stehen die Behauptungen von Tubby, Livingston und Mackie nicht im Einklang (siehe oben). Bei Schleimhäuten sah Maier niemals Schaden und submuköse (nicht subkutane) Injektionen mit 1,5%iger Lösung wurden oben (S. 521) als reizlos erwähnt. Über die Frage der Granulationsanregung bzw. -hinderung haben wir schon oben gesprochen, und es wird auch noch weiter unten davon die Rede sein.

Die einzige genaue Untersuchung stammt hier von Carslaw und Templeton. Sie haben Schußwunden bei Proflavinbehandlung histologisch kontrolliert und den Heilungsprozeß regelmäßig verfolgt. Sie sahen, daß von Anfang an das Epithel aktiv wuchs und dies andauernd tat; nach zwei Tagen erschien ein dichtes Fibrinnetz, das fest zusammenhing mit dem unterliegenden Gewebe und sich immer (bisweilen unvollkommen) nach Weigert färbte. Im Netze lagen viele gesunde Leukozyten, welche bisweilen Phagozytose zeigten. Anfangs bestand nur wenig Granulationsgewebe, später mehr. Nirgends war eine Spur von Nekrose zu sehen und auch Entzündungserscheinungen fehlten: keine überfüllten Blutgefäße, kein Ödem, keine Leukozyteninfiltration.

Dies zeigte also, daß die Meinung verschiedener Autoren, die Wundmembran solle zum Teil aus fibrinösem Exsudat, zum Teil aber aus einer oberflächlichen

Koagulationsnekrose bestehen (Pearson) nicht richtig ist. Man braucht auch gar nicht so starke Lösungen zu verwenden, daß eine Nekrose entsteht; nach Browning, Gulbransen und Thornton ist es richtig, eine Lösung zu wählen, welche ohne die Bakterien zu töten, ihr Wachstum hemmt, und dabei die Gewebe intakt läßt; jedenfalls ist dies besser, als eine für die Mikroben zwar letale. aber auch die Gewebe schwer schädigende Konzentration zu verwenden (siehe auch S. 552).

β) Am Tier.

Im Anschluß an diese Erfahrungen am Menschen mögen auch hier, wo wir — im Gegensatz zu Eukupin und Vuzin — hinsichtlich des Einflusses auf die Gewebe beim Tier über gute experimentelle Beobachtungen verfügen, diese wiedergegeben werden.

Ritter (in der Züricher Klinik von Clairmont) spritzte Trypaflavin unter die Haut von Meerschweinchen und verfolgte genau die Veränderungen der Haut, auch nach Verwundungen; er kam zu folgenden Ergebnissen:

„Die histologische Untersuchung mit Trypaflavin behandelter Gewebe ergibt Bilder, die übereinstimmen mit den von den meisten Autoren erhobenen klinischen und makroskopischen Befunden. Für die ungünstigen Resultate, die Keysser (s. u.) erzielte, vermögen sie keine Erklärung zu geben.

Das Trypaflavin wirkt in 1‰iger Lösung vor allem anregend auf das Wundgewebe. Es werden in erster Linie die Binde- und Muskelgewebselemente stimuliert, so daß rasche Reinigung der Wunde erfolgt und frisch rote Granulationen auftreten. Außerdem werden Hyperlymphie und Hyperämie erzeugt und gegenüber der Norm beträchtlich gesteigert. Demgegenüber besteht ein ganz geringer Einfluß auf die Rundzellen, die kaum nennenswerte Vermehrung erfahren, wenigstens im Vergleich mit der z. B. durch Dakin-Lösung hervorgerufenen Leukozytose. Ebenso ist die durch Trypaflavin verursachte Nekrose relativ gering.

Das Trypaflavin regt also in hohem Grade das Wundzellleben an und beschleunigt den Wundheilungsprozeß. Charakteristisch ist die stark positive Wirkung auf das Bindegewebe und der eher negative Einfluß auf die kleinen Rundzellen in der offenen Wunde. Subkutan injiziert werden 1‰ige Lösungen gut vertragen und erzeugen in ihrem Ausbreitungsrayon, dem bei offener Wunde erhobenen Befund entsprechend, gesteigerte Reaktionen; 5‰ig dagegen verursachen subkutane und intramuskuläre Trypaflavininjektionen starke Nekrosen und harte Infiltrate" (s. auch Lenz).

Praktisch glaubt darum Ritter folgendes Schema für das Gebiet und Art der Anwendung aufstellen zu können:

„Frische äußere Verletzungen: Lokal direkt und lokal umspritzt mit 1‰igem Trypaflavin. Leichte bis mittelschwere Infektionen: gleiche Behandlung; eventuell schon mit intravenöser Injektion von 5‰igem Trypaflavin. Schwere Infektionen: Dakinlösung lokal direkt, Umspritzung, wenn möglich mit Trypaflavin 1‰ig, intravenös 5‰ig.

Zur Anwendung auf Blasen-, Mund- und Urethra-Schleimhaut sowie auf die Konjunktiva dient 1—4‰ige Lösung (Spülung, Pinselung, Einträufeln). Für intravenöse Einverleibung kommen 5‰ige Lösungen von Trypaflavin in Mengen von 40—100 ccm in Betracht oder Argoflavin 0,2—0,3 g; nach neuesten Publikationen sogar bis zu 40 ccm 2%iger Lösung, d. h. 0,8 g pro die. Das Trypaflavin ist also, wie kaum ein zweites Präparat, zur gegenwärtig sichersten und vollendetsten Form der Wundbehandlung in Kombinationsbehandlung geeignet."

Gegenüber der exakten Arbeit von Ritter und den darauf gegründeten Regeln stehen Behauptungen von Keysser, daß Trypaflavin die Gewebe stark schädigt. Zum Teil stützt er diese Behauptung auf klinische Erfahrungen, ferner auf experimentelle Befunde anderer und vor allem auf den Nachweis mit einer „einfachen bioskopischen Reagenzglasmethode zur Feststellung der Gewebsschädigung durch Chemikalien mit einem Verfahren zur quantitativen Wertbestimmung der Wunddesinfektionsmittel, insbesondere des Trypaflavins".

Über die klinischen Erfahrungen haben wir gesprochen, Keysser zitiert hierbei nur Ungünstiges. Was die experimentellen Erfahrungen anderer betrifft, so beurteilt er sie höchst subjektiv, um nicht zu sagen vollkommen verkehrt. Wenn Keysser z. B. angibt, daß Feiler in 1%iger Lösung Gewebsschädigung und Nekrosen bei Behandlung von Wunden an Meerschweinchen gefunden hat, so ist, wie Feiler mit Recht anführt, das Gegenteil richtig. Feiler schrieb: „Die Wundbehandlung ging vor sich wie bei einer aseptischen Wunde", oder „die Wunden bleiben reizlos ohne Infiltrat" oder „die Umgebung der Naht war (im Gegensatz zum Kontrolltier) bei allen Trypaflavintieren vollständig reizlos".

Nekrosen fand Feiler auch, aber gerade nicht durch die Trypaflavinbehandlung — sondern trotz ihrer, nämlich nur dann, wenn sie nicht, wie bei den prophylaktischen Versuchen, sofort bei der Infektion, sondern erst 24 Stunden später eingeleitet wurde. Die Nekrose trat durch die Infektion mit mehrfach tödlichen Dosen von Diphtheriebazillen auf. Es ist doch kaum einem Heilmittel ein Vorwurf zu machen aus der Tatsache, daß es die Patienten rettet und dadurch dem Infektionserreger die Möglichkeit gibt, lokale Schädigungen zu machen.

Was nun aber Keyssers eigene quantitative Methode betrifft, so ist sie nur scheinbar eine exakte. Im Grunde lehren diese Versuche sehr wenig.

Es handelt sich hierbei um folgendes: Keysser hatte gefunden, daß lebende Gewebe aus einer sterilen wasserklaren Lösung von Kalium tellurosum schwarzes Tellur ausfällen, während totes Gewebe sich nicht färbt. Ließ er nun verschiedene Antiseptika auf lebendes Gewebe einwirken und brachte sie dann mit dem Reagens in Berührung, dann meinte er aus dem verschiedenen Grade der Schwärzung schließen zu können, wie stark das Gewebe vom Antiseptikum geschädigt worden war.

Die Grundlagen der Methode bedürfen aber noch eingehender Nachprüfung.

Denn ohne weiteres ist keineswegs sicher, daß Ausfall der Fähigkeit zu Reduktionen, richtiger zu einer bestimmten Reduktion, gleich ist mit allgemeiner Schädigung der Lebensfunktion. Und so ist es jedenfalls verfrüht, hierauf ein ganzes System aufzubauen mit Indexzahlen zur Wertung eines Antiseptikums usw., wie es Keysser tut. Vor allem ist doch kaum angängig, die Wirkung eines Stoffes auf isolierte, aus dem Kreislauf usw. ausgeschaltete Gewebsstücke mit der auf normale Organteile zu vergleichen. Feiler übt auch berechtigte Kritik an dieser Methode. Und letzthin hat dann auch Munter die Unbrauchbarkeit der Methode aufs deutlichste experimentell erwiesen.

Allerdings fand auch Reinhardt bei Meerschweinchen und Mäusen eine gewisse nekrotisierende Wirkung, deutlich bei Lösung von 1%, schwächer bis gar nicht bei 1 : 1000; bei 1 : 10 000 blieb jede Nekrose aus.

Hier handelte es sich aber um intrakutane Einspritzung, wobei Reinhardt auf den lokal erhöhten Gewebsdruck als schädigendes Moment hinweist. Indessen konnte er auch bei Berieselung und Betupfung offener Wunden eine oberflächliche Nekrose, allerdings geringeren Grades als bei den Kutan-

versuchen nachweisen. Sollte dies auch bei 1:1000-Lösungen der Fall gewesen sein, so wäre das nicht in Übereinstimmung zu den oben referierten genauen Untersuchungen Ritters zu bringen. Bei starken (3—5%igen) Lösungen treten nach Ellinger sogar schon an der Einstichstelle bei subkutaner Injektion Schwellungen auf.

Die hier im wesentlichen sich ergebende Indifferenz nicht zu starker Trypaflavinlösungen für die Haut, die Subkutis, Muskeln u. dgl. ist kein Beweis, daß nicht empfindlichere Gewebe dadurch geschädigt werden. Dies zeigen u. a. die oben erwähnten Versuche von Lenz. Im allgemeinen gehören die Akridinstoffe zur Gruppe der lähmenden Protoplasmagifte und töten so Protozoen noch schneller ab als Chinin, lähmen das Atmungszentrum in großen Dosen usw.

Bemerkenswert ist noch, daß diese fluoreszierenden Stoffe, wie so viele andere, den Organismus für Licht sensibilisieren: Lenz zeigte dies am Froschherzen, und Stephan beobachtete an seinem Patientenmaterial sehr häufig Sonnenlichterytheme, bisweilen stärksten Grades.

Ob man schon jetzt zu einer Empfehlung der prophylaktischen Einspritzung übergehen darf, wie es Willisch getan, ist uns bei der wohl immer noch ungenügenden Erfahrung über die Unschädlichkeit zweifelhaft.

III. Verhalten im Körper.

a) Einwirkung auf das Blut.

Da man alsbald zur intravenösen Trypaflavinverabreichung übergegangen war, hatte die Feststellung, wie sich das Blut den genannten Stoffen der Akridinreihe gegenüber verhält, erhöhtes Interesse. Keysser fand, daß Menschenserum durch Trypaflavin nicht getrübt wird, wohl aber durch Vuzin. In vitro hemmen die Flavine die Blutgerinnung (Fleming, Browning und Cohen).

Kurze Zeit nach der Injektion nimmt die Zahl der Erythrozyten pro Kubikmillimeter um etwa eine halbe Million ab, jedoch tritt auch nach wiederholter Injektion nie eine deutliche Anämie auf (Bohland). Trypaflavin in Konzentrationen über 1‰ agglutiniert Erythrozyten, ohne sie zu schädigen (Bond; Tubby, Ferguson, Mackie, Hirst). Nach Fleming werden Erythrozyten vom Menschen schon durch die Verdünnung 1 : 3200 agglutiniert; wenn aber genügend Serum anwesend ist, tritt dies nicht auf, ebensowenig wie Hämolyse durch Proflavin, sogar wenn dies in Konzentration 1:750 verwandt wird (Browning und Cohen). Keysser betont ausdrücklich, daß die Lösung 1:1000 die roten Blutzellen vollkommen intakt läßt, während Vuzin 1:4000 sofortige komplette Hämolyse erzeugt, welche bei 1:8000 nach 24 Stunden auch noch erreicht wird.

Auch die weißen Blutzellen weisen Veränderungen auf. Subkutane oder intravenöse Einverleibung verursacht bei Meerschweinchen und Kaninchen eine Leukozytose mittleren Grades (Lenz). Klinisch fand Leschke keine Leukozytose durch Argoflavin, und auch bei lokaler Anwendung erfahren die Leukozyten und Lymphozyten kaum eine Vermehrung (Ritter). Bohland will aber nach intravenöser Einspritzung Erhöhung der Leukozytenzahl bis auf das Doppelte gesehen haben, eine Erhöhung, die hauptsächlich die Lymphozyten betraf. Gerade im Gegensatz hierzu stehen wieder die Befunde Stephans, der den ganzen Vorgang genau verfolgte und zeigen konnte, daß konstant

etwa $^1/_2$ Stunde nach der intravenösen Injektion die Gesamtleukozytenzahl sank, zusammen mit der absoluten Zahl der myeloischen Zellelemente; die Lymphozyten ließen keine Beeinflussung erkennen, während die sog. großen Mononukleären und Übergangsformen prozentual und absolut rasch anstiegen und während längerer Zeit auf abnormer Höhe blieben. Gleichzeitig will er beobachtet haben, daß immer die klinische Heilung mit diesen Bluterscheinungen parallel ging; beim klinischen Versagen sollen auch die Blutveränderungen gefehlt haben. Bei Bestimmung des opsonischen Index nach Wright fand Keysser die Phagozytose bei Vuzin und Trypaflavin 1:1000 um mehr als 75%, bei 1:10 000 noch um mehr als 25% erniedrigt, und auch Fleming, Browning, Gulbransen und Thornton sahen den Index durch Trypaflavin etwas, durch Proflavin stärker absinken. Daß jedoch der aus einer mit Trypaflavin behandelten Wunde aussickernde Eiter noch Leukozyten enthält, welche zu kräftiger Phagozytose imstande sind, zeigte Bond. Auch hier ist wieder die Konzentration das Ausschlaggebende: die phagozytosehemmende Konzentration von Trypaflavin und Proflavin ist nach Browning und Cohen einige hundert Male höher als die bakterizide.

Einen sehr verständlichen Einfluß auf die Phagozytose auch durch die Bakterienart hebt Reinhardt hervor. Sie ist bei Benutzung des Trypaflavins bei Diphtherie zum Teil erheblich, bei Hühnercholera und Pneumokokken dagegen kaum bemerkenswert.

b) Weiteres Verhalten im Körper.
(Aufspeicherung, Übertritt in die Gewebe und Sekrete, Ausscheidung.)

Das in die Blutbahn eingebrachte Trypaflavin schwindet nach den Untersuchungen von Neufeld und Schiemann schon sehr bald aus dem Blute: nach 15 Minuten war nur noch $^1/_{120}$, nach 30 Minuten $^1/_{200}$ der ursprünglichen Dosis nachzuweisen, und zwar mittels Bestimmung der Intensität der Fluoreszenz. Die Ausscheidung aus dem Körper erfolgt jedoch nicht ebenso schnell, so daß also der Stoff irgendwo aufgespeichert werden muß. Mehrere Forscher haben sich mit der Erörterung dieser Frage beschäftigt, und auch hier stehen wieder die Meinungen einander schroff gegenüber. Nach Bohland tritt der Farbstoff nicht aus dem Blute in die Gewebe über; nie sollen die Haut oder die Skleren sich gelb färben. Tubby, Ferguson, Mackie und Hirst fanden aber bei ihren Versuchstieren nach größeren Gaben tiefgelbe Flecke auf allen Schleimhäuten; Crohn sah bei Patienten nach gehäuften Injektionen ebenfalls vorübergehende Verfärbung der Haut, ebenso Browning und Cohen und Haupt. Nach Gay und Morrison häufe das Trypaflavin sich hauptsächlich im Muskelgewebe an; auf Grund zum Teil theoretischer Überlegungen kommt Stephan zum Schluß, daß Trypaflavin eine spezifische Affinität zu allen vom Mesenchym abgeleiteten Geweben habe.

Ellinger dagegen fand, daß nach Fütterung mit trypaflavinhaltiger Nahrung Leber und Darm stark, Haut und Muskeln mäßig, das Gehirn kaum gefärbt sind; nach wiederholter intravenöser Einspritzung findet man viel Farbstoff in Leber, Niere und Muskel, nur Spuren dagegen im Gehirn[1]).

[1]) Wels (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 28. 347. 1922) findet ebenfalls starke Adsorption durch die isolierten Gewebe, im besondern durch Leber und Niere; Hahn und Remy (D. med. Wochenschr. 1922. 793) erhielten ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Leber, aber geben an, daß die Adsorption durch Bakterien noch stärker ist.

Bohland sagt, daß das Trypaflavin nicht in die Zerebrospinalflüssigkeit übertritt; Fleischmann und Lenz stellten experimentell an Tieren fest, daß es zwar im Liquor erscheint, aber nur in geringer Menge. Ist dies der Fall, so wird die Wirkung des Trypaflavins nicht vermindert, im Gegenteil, menschlicher Liquor steigert nach Browning, Gulbransen, Thornton die bakterizide Wirkung des Trypaflavins. Im Gegensatz zu den gesunden Hirn- und Rückenmarkshäuten scheinen die entzündeten dem Durchtritt des Trypaflavins nur geringen Widerstand zu bieten; denn klinisch zeigte sich, daß bei Meningitiskranken nach intravenöser Verabfolgung der Liquor einen beträchtlichen Trypaflavingehalt aufweist (Fleischmann).

Die Ausscheidung aus dem Körper erfolgt ziemlich langsam; in den ersten zwei Tagen etwa ein Drittel (Browning und Cohen); nach einer einzigen klinischen Gabe von 400 mg ist die fluoreszierende Gelbfärbung noch wenigstens während vier Tage erkennbar im Harn, nach einigen Malen wiederholten Injektionen sogar bis zu 17 Tagen (Haupt).

Nach einmaliger intravenöser Einspritzung von 30 mg bei Kaninchen erscheint nach Ellinger am ersten Tage etwa 15 mg, am zweiten und dritten je etwa 2—3 mg, am sechsten Tage noch Spuren unverändert im Harn. (Vielleicht wird hier die schnelle Ausscheidung durch die Erkrankung der Nieren erschwert [Ellinger]).

Die lang anhaltende Ausscheidung des Trypaflavins im Harn hat Davis in ingeniöser Weise sich zu Nutzen gemacht. Da das am meisten klinisch bewährte Urotropin seine antiseptische Wirkung auf entzündlichen Prozessen im Urogenitalsystem nur in saurem Milieu ausübt, suchte er ein gleichwertiges Mittel, das zu ebensolcher Wirkung bei alkalischer Reaktion imstande sein müßte. Und es zeigte sich nach einer mühevollen Untersuchung an 204 Farbstoffen, daß von allen diesen nur Trypaflavin und Proflavin derartiges leistet. Nach intravenöser Einspritzung von 5 mg pro Kilogramm Kaninchen, eine Dosis, welche von den Tieren ohne Schaden vertragen wurde, zeigte der alkalische Harn in den nach zwei bzw. sechs Stunden entleerten Portionen antiseptische Eigenschaften sowohl gegen Staphylokokken als gegen Bact. coli.

Diese Befunde konnte aber Ellinger nicht bestätigen. Ein Kaninchen erhielt an 3 Tagen hintereinander je 18 mg Trypaflavin pro Kilo intravenös. Danach wurde der Harn mit Bact. coli geimpft: die Bakterien wuchsen üppig. Es muß aber bemerkt werden, daß in diesem Falle die Reaktion des Harnes nicht erwähnt wird.

Nach Verabreichung per os an Hunden wurde von Ellinger die Menge des ausgeschiedenen Trypaflavins mittels der Diazoreaktion bestimmt; dabei ergab sich regelmäßig, daß nur etwa $^1/_{10}$ der zugeführten Menge als solche im Harn wieder erschien. Ob der ganze Rest im Kot ausgeschieden wird, ließ sich noch nicht mit Sicherheit entscheiden; ist aber doch wohl wahrscheinlich, da Zersetzung im Tierkörper kaum auftritt (auch nach intravenöser Injektion von kleinen Mengen erscheint Trypaflavin unverändert im Kot).

Die Geschwindigkeit des ersten Übertrittes von Trypaflavin aus dem Blut ist eine große. Wenige Minuten nach der intravenösen Einspritzung konnte Haupt schon Erbrechen typisch gelbgefärbten Mageninhaltes beobachten; auch der Zervixschleim war oft schwach gefärbt. Willisch wies das Trypaflavin im Lungensputum (siehe auch Bohland) und merkwürdigerweise auch

im Fruchtwasser nach, auch deshalb merkwürdig, weil dies die Diffusion eines kolloidgelösten Stoffes (Langer) durch die Eihäute hindurch beweisen würde. Beim Affen erscheint es auch in der Galle (Browning und Cohen). Der Schweiß soll nach Bohland kein Trypaflavin enthalten.

Da also der Körper ziemlich lange Zeit braucht, um die einverleibte Farbstoffmenge wieder auszuscheiden, kann man erwarten, daß bei zu schneller Wiederholung der Einspritzung Kumulationserscheinungen auftreten werden. Es gelang Tubby und seinen Mitarbeitern tatsächlich, dies experimentell zu zeigen: Kaninchen gehen, wie bereits erwähnt, durch wiederholte Einspritzung subletaler Dosen bald zugrunde.

IV. Antiseptische Wirkung.

a) In vitro.

Die antiseptische Wirkung der Akridinkörper war schon länger bekannt, aber praktisch wurden sie nicht verwendet bis der Krieg mit seinen zahllosen infizierten Wunden plötzlich den Anstoß zu einer neuen Bearbeitung dieser so wichtigen Frage gab.

Hauptsächlich in England hat man seit 1917. in musterhafter Weise systematisch arbeitend, ein großes Gebiet erschlossen. Die grundlegende Arbeit stammt hier von Browning und seinen Mitarbeitern. Schon in den ersten Mitteilungen (Browning und Gilmour; Browning, Kennaway, Gulbransen und Thornton) betonten die Autoren die Wichtigkeit des folgenden Befundes: Trypaflavin und im allgemeinen alle Akridinabkömmlinge, an sich in wässerigem Milieu schon stark bakterizid, wirken im Serum noch bedeutend stärker auf allerlei pathogene Bakterien. Und obgleich in den einzelnen Versuchsreihen oft geringe Abweichungen vorkommen, hat sich diese interessante und wichtige Tatsache bei vielen Nachprüfungen immer wieder bestätigt (Keysser; Neufeld und Schiemann; Dixon; Tubby, Ferguson, Mackie und Hirst; Drummond und Mc Nee). Indessen scheinen auch Ausnahmen vorzukommen, insofern Reinhardt bei Diphtheriebazillen einen hemmenden Einfluß von Menschenserum fand und ebenso Müller für seine Streptokokkenrasse (siehe auch Wells).

Wie kompliziert die Verhältnisse aber sind, zeigen die folgenden Beobachtungen, welche uns Prof. Ellinger freundlichst mitgeteilt hat: Trypaflavinlösung gibt mit Peptonwasser eine Trübung bzw. einen Niederschlag, der bei Gegenwart einer genügenden Menge Serum nicht auftritt. Wenn man nachweisen könnte, daß im ersten Falle der Farbstoff ausgefällt wird, so würde bei Versetzung mit der gleichen Menge Farbstoff ein Peptonwasser-Nährboden weniger Trypaflavin in Lösung halten als ein Peptonwasser-Serum-Nährboden, wodurch im letzteren Falle eine Verstärkung der bakteriziden Wirkung durch Serum in vitro vorgetäuscht werden könnte. Erinnert man sich jetzt aber der Befunde Langers über den Zusammenhang zwischen Dispersität und bakterizidem Vermögen (s. später S. 535), so werden wieder neue Verwicklungen geschaffen.

Das genannte Phänomen der Wirkungsverstärkung durch Serum ist um so wichtiger, weil sonst alle anderen bekannten Antiseptika von Serum mehr oder weniger in ihrem bakterientötenden Vermögen gehemmt werden, wie die obengenannten englischen Autoren in vitro zeigten (siehe auch oben bei Eukupin und Vuzin). Die stärkste bakterizide Wirkung hat Trypaflavin in

Serum auf Staphylo- und Streptokokken und Kolibakterien. Die bakterizide Wirkung ist aber keine schnelle (Browning, Gulbransen, Thornton; Dakin und Dunham); während Sublimat seine Wirkung in wenigen Stunden ausübt und dann erschöpft ist, tritt der volle Trypaflavineffekt erst nach längerer Zeit ein und wird dann mit der Zeit noch immer besser. Praktisch heißt dies, wie dieselben Autoren hervorheben, daß man den Trypaflavinverband viel länger liegen lassen kann und muß, als irgendwie einen anderen Verband. Dies bedeutet eine in Kriegszeiten sehr willkommene Arbeitsersparnis und verringert zugleich die Schmerzen des Verwundeten (Drummond und Mc Nee). Der Farbstoff wird aber zum größten Teil von Gaze und Watte adsorbiert (Fleming, Wels).

Die Widerstandskraft der verschiedenen Bakterien dem Trypaflavin gegenüber ist deutlich verschieden. So geben z. B. Neufeld, Schiemann und Baumgarten die folgenden Werte an: In 24 Stunden werden durch Trypaflavin getötet:

Gonokokken und Meningokokken durch Verdünnungen	1 : 300 000	bis	30 000 000,
Hühnercholerabazillen durch Verdünnungen	1 : 800 000	,,	2 000 000,
Cholerabazillen durch Verdünnungen	1 : 300 000	,,	1 000 000.
Pneumo- und Streptokokken durch Verdünnungen	1 : 200 000		
Milzbrandbazillen, Micrococcus melitensis, Diphtherie und Shiga-Ruhrbazillen durch Verdünnungen	1 : 100 000	,,	300 000.
Staphylokokken durch Verdünnungen	1 : ±10 000	,,	±100 000.
Pestbazillen durch Verdünnungen	1 : 40 000,		
Y-Ruhrbazillen durch Verdünnungen	1 : 30 000,		
Koli-, Typhus-, Paratyphus- und Influenzabazillen durch Verdünnungen	1 : < 15 000.		

Jedoch ist die Wirkung des Trypaflavins in vitro in Bouillon nicht stärker als die von einer ganzen Reihe von anderen Akridin- und Triphenylmethanfarbstoffen; von einer Spezifität in engerem Sinne zeigt sich nichts (Müller), bisweilen aber begegnet man spezifisch unempfindlichen Arten, z. B. in der Koligruppe (Browning und Cohen), ja man hat bei B. proteus sogar Wachstumsanregung beobachtet (Fleming)[1]). Neuerdings beobachtete Illert, daß Trypaflavin die Kuhpockenlymphe schnell keimfrei macht und doch ihre Virulenz nicht beeinträchtigt, und empfahl dies zur praktischen Verwendung. Kellock und Harrison sahen in mit Trypaflavin behandelten Wunden den Bac. pyocyaneus ruhig weiterwachsen und schreiben diesem einen günstigen Einfluß auf den Heilungsvorgang zu. Nach Keysser hat die Konzentration des Antiseptikums (Trypaflavin und Vuzin) größeren Einfluß auf die bakterienabtötende Wirkung als die absolute Menge. Eine Gewöhnung der Bakterien an das Antiseptikum tritt nicht auf oder vielleicht nur äußerst langsam (Gay und Morrison; Browning und Cohen), bei Choleravibrionen aber schnell (Shiga).

[1]) Auch wir fanden eine auffallende Unempfindlichkeit von Streptokokken in einem Fall von puerperaler Sepsis.

Eine Enttäuschung erlebte man aber, als man die Wirkung des Trypaflavins in Eiter untersuchte. Keysser fand, daß, während eine Verdünnung 1:100 000 imstande ist, Staphylokokken und Streptokokken in Serum abzutöten, eine Konzentration 1:1000 nötig ist, um zwei Ösen Eiter in vier Stunden zu sterilisieren. Zum Sterilisieren von 0,2 ccm Eiter (Staphylokokken) innerhalb 48 Stunden braucht man entweder Vuzin 1:500 oder Trypaflavin 1:1000, während Sublimat 1 : 1000 noch 0,4 ccm Eiter abtötet. Früher hatten auch Fleming und Hewlett dies schon gefunden; Gay und Morrison kamen aber zu entgegengesetzten Schlüssen. Ebenso wird die Trypaflavinwirkung bei Anwesenheit von Zellen aus anderen Geweben beträchtlich abgeschwächt (Müller, Fleming), während Speichel (Spieß) die antiseptische Wirkung nicht vermindert. Proflavin und Trypaflavin sind in vitro vollkommen gleichwertig (Browning und Cohen)[1]).

Bei den in-vitro-Versuchen muß man noch auf einen Umstand achten: obwohl die zu tötende Menge Bakterien ziemlich weit schwanken darf, muß sie, falls man vergleichbare Resultate erhalten will, doch innerhalb gewisser Grenzen bleiben; setzt man eine zu große Zahl Mikroben zu, dann tritt auch ohne jedes Antiseptikum oft schon eine Wachstumshemmung und Abtötung ein (Browning und Cohen).

Gewisse Widersprüche zwischen verschiedenen Autoren finden hier vielleicht schon ihre Erklärung. Zum Abtöten braucht man bei Verwendung einer größeren Menge Bakterien bisweilen fünfmal soviel Trypaflavin wie bei einer kleineren Anzahl (Browning und Gulbransen; Fleming; Graham Smith; Hewlett).

Ein zweiter, bisher nicht genügend beachteter Faktor von größter Wichtigkeit ist die Reaktion des Milieus. Browning und Mitarbeiter geben hierfür die folgenden Zahlen: Während B. coli von Trypaflavin bei $P_H = 4$ à 5 erst in Konzentration 1 auf 2000 abgetötet wird, wirkt bei $P_H = 11$ die Verdünnung 1 auf 200 000 schon letal; für Staphylokokken gilt dasselbe; ein so stark alkalisches Milieu wird aber auch an sich schon manche Bakterien abtöten! Auch Davis erkannte die Wichtigkeit der alkalischen Reaktion für eine kräftige Wirkung, und beim Trypaflavin und dem ihm nahe verwandten Homoflavin fand Graham Smith schon 1919 dasselbe. (Nebenbei sei hier bemerkt, daß die englischen Pharmakologen Cushny, Dixon, Cow diesen letztgenannten Stoff (= Diamino-trimethyl-acridinium-chlorid) pharmakologisch sehr inert fanden, während einige Kliniker damit doch gute Resultate zu erreichen meinten.)

Langer fand, daß bei alkalischer Reaktion des Milieus die Dispersität ab-, bei saurer zunimmt, was nach ihm die Erklärung gibt für die stärkere Bakterizidie im ersteren Falle. Auch die stärkere Wirksamkeit, wenn Serum zugefügt wird, finde ihre Erklärung in einer Dispersitätsverringerung. Die Schwankungen in bakterizider Kraft, die Abhängigkeit von Konzentration und Bakterienmenge, die langsame Wirkung sind nach ihm alles Besonderheiten, die kolloidchemisch ihre Erklärung finden können (siehe oben auch Bedeutung der Reaktion usw. bei Eukupin und Vuzin S. 511).

Ellinger meint, daß man bisher bei den in-vitro-Versuchen nicht genügend auf Lichtwirkungen geachtet hat, denn bei diesen fluoreszierenden Stoffen

[1]) Verschiedene Autoren wenden sich gegen Angaben von Browning und Mitarbeiter, und erklären deren zu günstige Ergebnisse durch eine zu kleine Menge von Bakterien, die sie dem Desinfiziens gegenüberstellen; s. a. Emery (Lancet 1916. I. 817).

können zweifellos sensibilisierende Wirkungen vorkommen, ebenso wie wir solchen schon bei den in-vivo-Experimenten (siehe S. 530) begegnet sind.

b) In vivo.

Der Wert des Trypaflavins bei experimentellen Infektionen wurde von mehreren Forschern studiert. Wir stellen eine der besten Untersuchungen aus allerjüngster Zeit voran, weil darin auch der so wichtige Vergleich mit anderen bekannteren Mitteln durchgeführt ist.

Bei oberflächlichen Hautwunden von Meerschweinchen und Mäusen hat Reinhardt die Wirkung von Trypaflavin mit der von verschiedenen anderen Wunddesinfizientien verglichen, und zwar nach Infektion mit meist sehr virulenten Hühnercholerabazillen, Pneumokokken und Streptokokken. Eine halbe Stunde oder länger, nachdem die Infektion mit einer bestimmten, sicher tödlichen Menge Bazillen erfolgt war, wurde die Wundfläche mit mehreren Kubikzentimetern der antiseptischen Lösung berieselt. Wurde die Infektion sich selbst überlassen, so entwickelte sich von der Wunde aus eine subkutane Phlegmone, die sich schließlich septikämisch durch den ganzen Körper verbreitete und stets zum Tode führte. Übt also ein Mittel eine Heilwirkung aus, so wird diese deshalb besonders deutlich, und das Ergebnis eines Versuches nach ihm völlig eindeutig sein.

Bei Meerschweinchen erwies es sich vorteilhaft, die Wunden in der Bauchhaut anzulegen, da von hier aus die Infektion leichter angeht und im allgemeinen etwas heftiger verläuft. Auch bei den Mäusen wurde immer die Bauchhaut infiziert.

Am Schlusse der Hühnercholeraversuche gibt Reinhardt nachstehende Zusammenstellung über die Gesamterfolge des Trypaflavins und der anderen Desinfizientien.

In der Tabelle bedeutet z. B. 9:8 9 Versuche, davon 8 gerettet; $^1/_2$—2 Stunden bezw. 4—24 Stunden, daß soviel Stunden nach der Infektion relativ große Flüssigkeitsmengen des Desinfiziens über die Wunde gerieselt wurden; die Zahlen unter „verzögert", daß der Tod 1—3 Tage später als bei den Kontrollen eingetreten.

	Meerschweinchen			Mäuse	
	$^1/_2$—2 Stunden	4—24 Stunden	Verzögert	$^1/_2$ Stunde	Verzögert
Trypaflavin 1 : 100	2 : 2	—	—	6 : 5	(1)
„ 1 : 400	—	—	—	2 : 1	(1)
„ 1 : 1000	9 : 8	6 : 2	(3)	5 : 3	—
„ 1 : 10 000	1 : 1	—	—	—	—
„ 1 : 20 000	1 : 0	—	—	—	—
Sublimat 1 : 1000	4 : 3	6 : 4	(1)	4 : 2	—
Silbernitrat 10%	3 : 2	6 : 4	(1)	—	—
Jodoform	2 : 2	—	—	—	—
Jodtinktur offiz.	2 : 0	—	(1)	4 : 1	(1)
Phenol 5%	2 : 1	—	(1)	4 : 0	—
Trikresol 1%	1 : 0	—	—	2 : 0	—
Wasserstoffsuperoxyd	1 : 0	—	—	—	—

Aus dieser Übersicht ergibt sich nach Reinhardt: Es sei „ein überwiegender Einfluß des Trypaflavins bei der Wunddesinfektion festzustellen, aber es zeigt sich auch hier, daß gewöhnliche chemische Antiseptika ebenfalls wirken können. Letztere wirken anscheinend mit zunehmender Virulenz der Erreger in geringerem Grade; so war Jodtinktur bei geringer Virulenz einmal wirksam, einmal erfolglos, bei starker Virulenz einmal verzögernd und einmal erfolglos".

Bei den gleichartigen Versuchen mit Pneumokokken zeigte sich, daß „trotz mancher Unregelmäßigkeit im einzelnen aus den Versuchen zunächst hervorgeht, daß gegen Pneumokokken ebenso wie gegen Hühnercholera Mäuse schwerer zu schützen sind als Meerschweinchen. Die stärkste Wirkung zeigt Trypaflavin, ihm am nächsten steht Vuzin, während Optochin, wie Morgenroth schon nachgewiesen hatte, bei Wundinfektion weniger leistet. Sublimat scheint, soweit die wenigen Versuche ein Urteil erlauben, gegenüber der Pneumokokken- ebenso wie gegenüber der Hühnercholerawundinfektion hinter Trypaflavin zurückzustehen, hat aber auch hier zweifellos eine gewisse Heilwirkung. Jodtinktur und Phenol wurden nur an je zwei Tieren versucht, und zwar ohne Erfolg." Die Streptokokkenversuche beschränkten sich nur auf eine Serie von sechs Tieren: Von diesen überlebten von den mit Trypaflavin 1:100 behandelten Tieren beide, von den mit 1:1000 behandelten eines von beiden den Versuch. Bei der Abimpfung nach mehr als zwei Wochen erwiesen sich aber ihre inneren Organe noch als streptokokkenhaltig, obgleich die Tiere ziemlich munter waren.

Mit Recht bemerkt wohl Reinhardt, daß alle diese Versuche nur das Vorstadium der eigentlichen Entzündungsvorgänge betreffen: im eigentlichen entzündlichen Stadium würden sich die Verhältnisse für eine Desinfektion voraussichtlich anders gestalten. Auch paradoxe Ergebnisse kommen bisweilen vor: daß nämlich eine schwächere Lösung wirksam ist, eine stärkere aber versagt; Reinhardt erklärt dies mit einer unregelmäßigen und unberechenbaren Keimresorption.

Die Desinfektionswirkung soll nach Reinhardt bestehen teils in einer direkt keimtötenden Wirkung in den Geweben, teils in einer entwicklungshemmenden und virulenzabschwächenden, letztere besonders bei den Akridinderivaten. Aber auch die eigenen Abwehrkräfte des Organismus mit ihrer schnellen Anpassung müssen eine bedeutsame Rolle spielen.

Im Anschluß an die Arbeit Reinhardts veröffentlichte Schiemann einige Versuche, wo Hautwunden am Mäuserücken mit Friedländerbazillen infiziert und dann nach 10 bzw. 30 Minuten mit verschiedenen Antiseptizis berieselt wurden. Bei dieser Technik war das Resultat für Sublimat 1:500 resp. 1:1000 viel günstiger als für Trypaflavin 1:100 bzw. 1:1000. Dies führte zu einer Nachprüfung in vitro in Bouillon: auch hier war das Sublimat dem Trypaflavin überlegen. Demgegenüber wirkt auf Streptokokken in vivo ebenso wie in vitro Trypaflavin stärker als Sublimat; bei Mischungen von Staphylo- und Streptokokken wurden sowohl in vivo (bei Mäusen) als in vitro die letzteren elektiv beeinflußt. Aus seinen Versuchen schließt er deshalb, daß die genannten günstigen Wirkungen von Antiseptizis bei frisch infizierten Wunden auf eine direkte Keimtötung zurückzuführen seien, welche für den Erfolg entscheidend ist. Praktisch bestätigen die Versuche, daß Trypaflavin, und zwar besonders auch in Form von Streupulver, eine starke Heilwirkung bei der experimentellen Wundinfektion besitzt.

Auch Braun hat von Trypaflavin bei der Wundinfektion mit Diphtheriebazillen beim Meerschweinchen Gutes gesehen. Aber auch da, wo das Trypaflavin imstande ist, den klinischen Wundverlauf günstiger zu gestalten, beruht dies doch kaum auf seiner sterilisierenden Kraft. Carslaw und Templeton zeigten in klinisch günstigen Wunden am Ende der Proflavinbehandlung noch in 87% der Fälle die Anwesenheit von Streptokokken, in 75% von koliformen Bazillen, in 60% von Staphylokokken, in 58% von Pyozyaneus, alles Keime die noch gut lebensfähig und kultivierbar waren (siehe auch Bashford, Hartley, Morrison; Burkard urd Dorn).

Jedoch ist die Eiterung immer sehr gering (Bashford, Hartley, Morrison; Ligat) und das Entzündungsödem geht oft innerhalb 24 Stunden vollständig zurück (Browning, Kennaway, Gulbransen, Thornton), und auch Carslaw und Templeton vermißten histologisch jede Entzündung. Man kann also den letztgenannten Autoren vollkommen beistimmen, daß die Wirkung keine regelrecht desinfizierende, sondern nur antiseptische, d. h. das Bakterienwachstum und die Entzündungserscheinungen hemmende sein kann (s. a. Browning und Gulbransen). Dadurch sind die eigenen Abwehrkräfte des Organismus besser imstande, mit den eingedrungenen Krankheitserregern fertig zu werden, und die Wunde reinigt sich auffallend schnell (Münzel; Browning, Gulbransen, Thornton; Burkard und Dorn), während Allgemeinerscheinungen bei den Verwundeten ganz fehlen (Browning und Ligat).

Um aber den Schluß einer Wunde zu erreichen, muß auch der Körper zu aktiver Gewebsneubildung übergehen. Und gerade in dieser Hinsicht haben sich bei den Akridinstoffen Schwierigkeiten gezeigt. Zwar hat der fibrinöse Belag, der nach einigen Tagen erscheint, wie wir schon früher sagten, nicht die üble Bedeutung, die ihm von einigen Autoren beigemessen wurde, aber doch ist die Mehrzahl darüber einig, daß die darunter aufschießenden Granulationen schlaff und blaß sind, und die Epithelüberdeckung sehr langsam vonstatten geht (Bashford, Hartley, Morrison; Pearson; Drummond und Mc Nee), obgleich auch einige Enthusiasten das Gegenteil behaupten (Ritter, Münzel, Ligat). Vielleicht haben Browning und Cohen recht, daß dieser Widerspruch nur auf kleinsten Verschiedenheiten der technischen Anwendung beruht und auch darauf, in welchem Stadium die Verwundeten in Behandlung kommen (Browning und Ligat). Deshalb ist man alsbald dazu übergegangen, die Wunden, sobald unter Trypaflavin die Entzündungserscheinungen zurückgegangen waren, weiterzubehandeln mit Mitteln, welche die Granulationsbildung und Epithelisation kräftiger anregen, wie Eusol (Carslaw und Templeton), Brilliantgrün (Browning und Ligat, Browning, Kennaway usw.), und dergleichen.

Die Meinung von Bashford und Schülern, daß durch das Trypaflavin die örtliche und allgemeine Widerstandskraft des Organismus gegen Infektion abgeschwächt wird, erscheint aber durch die bisherigen Erfahrungen nicht genügend gestützt.

Daß aber in gewissen Fällen und unter gewissen Umständen die Wirkung ungenügend und unberechenbar ist, zeigten mehrere Autoren experimentell, so z. B. Gay und Morrison, welche bei Kaninchen mit Streptokokkenempyem Trypaflavin intrapleural einspritzten in so großer Dosis, daß der Eiter theoretisch in 24 Stunden steril sein müßte; sogar Wiederholung dieses

Eingriffs war aber nicht imstande den Eiter zu sterilisieren oder das Leben der Tiere zu verlängern.

Nach Fleming verliert in der Pleura- oder Peritonealhöhle eingespritztes Trypaflavin schon in 2 Stunden seine Wirksamkeit. Browning und Cohen fanden eine Maus, der ein Gemisch von Pneumokokken und Proflavin intraperitoneal eingespritzt war, noch nach einem Monat am Leben, das Peritoneum aber chronisch entzündet und die Leber mit Pneumokokken überdeckt. Tubby, Ferguson, Mackie und Hirst konnten bei Staphylokokkenseptikämie bei Kaninchen weder mit Trypaflavin, noch mit Proflavin einen günstigen Einfluß auf den Krankheitsverlauf beobachten.

Diesen schlechten Erfahrungen stehen aber wieder günstige von anderen Forschern gegenüber. Feiler studierte mit derselben Technik, mit der Morgenroth und Abraham die Wirkung der Chininabkömmlinge bei der chronisch progredienten Streptokokkenphlegmone an der weißen Maus prüften, die Wirkung des Trypaflavins und fand, daß auch dieser Stoff in gewisser Konzentration die Entstehung der Phlegmone vorbeugen kann, so daß das Material, 24 Stunden nach der Infektion der Impfstelle entnommen, die Kulturplatte steril läßt.

Bei mit Cholera infizierten Mäusen konnte Baumgarten die Tiere mit ziemlich großer Sicherheit vom Tode retten, wenn er sie innerhalb 30 Minuten nach der Infektion intraperitoneal mit dem naheverwandten, eine Methylgruppe weniger enthaltenden Diaminoakridinnitrat behandelte. Damit stimmen die Resultate überein, welche Browning und Gulbransen an Mäusen erhielten, die intraperitoneal mit optochinfesten Pneumokokken infiziert waren; Proflavin 1 : 600, 1 ccm pro 20 g Tier, war bisweilen imstande, sie zu heilen, ebenso wie Phenol und Sublimat.

Auf eine gegenseitige Wirkungsverstärkung weisen Versuche von Neufeld und Schiemann hin; wenn man zu einer ungenügenden Dosis Optochin eine ungenügende Dosis Trypaflavin zusetzt, kann man mit Pneumokokken infizierte Mäuse vom Tode retten (Potenzierung?). (In vitro aber fanden Gay und Morrison, daß Gemenge von Farbstoffen höchstens nur die bakterizide Kraft des stärksten Komponenten besaßen.)

Aber auch ohne Anwesenheit von Optochin sind nach Neufeld und Schiemann Trypaflavin und Diaminoakridin und die Salze des letzteren Stoffes zu kräftiger Desinfektion in vivo imstande. Bei den septikämischen Pneumokokken- und Hühnercholerainfektionen der Maus konnte eine einmalige Injektion des Farbstoffs, bald nach der Infektion gegeben, die Tiere in der Hälfte bzw. drei Viertel der Fälle retten. In einer später zusammen mit Baumgarten veröffentlichten Arbeit werden diese Ergebnisse nochmals bestätigt; zugleich aber betonen sie, daß von einem Allheilmittel nicht die Rede sein kann. So gelingt es z. B. bei zu großer Virulenz oder zu großer Impfdosis von Hühnercholerabazillen nicht, die Tiere zu retten; daneben machen sich noch andere, hier nicht näher wiederzugebende Verwicklungen geltend. — Von ihren Ergebnissen heben wir folgende hervor: spritzten sie 5 Minuten nach intraperitonealer Milzbrandinfektion den Mäusen einen der beiden Farbstoffe subkutan ein, so zeigte sich eine deutlich günstige, wenn auch schwache, Wirkung: von 11 Tieren wurde 1 gerettet, während von 7 der Krankheitsverlauf stark protrahiert war. Bei Micrococcus melitensis und Diphtheriebazillen bestand wahrscheinlich ein ebenso günstiger Einfluß, bei Streptokokken war dieser viel deutlicher, und am

auffälligsten war der Erfolg bei Cholera (Mäuse und Meerschweinchen), wo einige Zeit nach der intraperitonealen Infektion ebenfalls intraperitoneal der Farbstoff eingespritzt wurde.

Schließlich möchten wir noch die Untersuchungen erwähnen, welche sich mit der desinfizierenden Wirkung des Trypaflavins in den verschiedenen sekretorischen und exkretorischen Organen beschäftigten. Oben (S. 532) haben wir schon die Wirkung im Harn besprochen und gesehen, daß über den Wert des Trypaflavins als Harndesinfiziens die Meinungen noch geteilt sind.

Ellinger prüfte bei einem Kaninchen, das 4 Tage je 100 mg mit der Schlundsonde erhalten hatte, die Galle auf desinfektorische Wirkung: Kokken, Koli- und Parakolibazillen wuchsen reichlich darin. Welchen Einfluß der Farbstoff auf die Darmflora hat, konnte Ellinger noch nicht mit Sicherheit feststellen: interessant war aber seine Beobachtung, daß sich bei der Sektion bei keinem seiner Hunde Bandwürmer im Darm befanden.

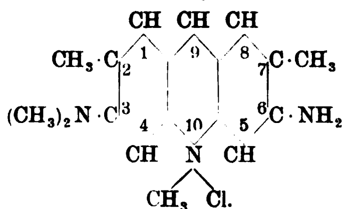
Anhang.

a) Metallkombinationen des Trypaflavins.

Neuerdings versuchten Leschke und Berliner die Wirkung des Trypaflavins noch zu steigern durch Kombination mit verschiedenen Metallsalzen. Ob es sich wirklich um eine chemische Verbindung zwischen den beiden Komponenten handelt, ist noch zweifelhaft. Durch Eintritt von einigen Metallen wird die Bakterizidie in vitro bedeutend erhöht, so z. B. sehr stark durch Kadmium und Gold, durch Silber etwas weniger. Das Trypaflavinsilber (= Argoflavin) ist den kolloiden Silberpräparaten bedeutend überlegen, wird von Serum nicht nennenswert abgeschwächt, und ist auch klinisch (intravenös) schon mit Erfolg bei septischen Erkrankungen verwandt worden, obgleich es, wie Leschke selbst gesteht, noch weit vom idealen, zuverlässigen Heilmittel entfernt ist.

b) Flavizid.

Suchend nach besseren Präparaten, hat sich in den beiden letzten Jahren Langer speziell mit einem neuen Akridiniumpräparate, dem Flavizid (= 2,7-Dimethyl-3-dimethylamino-6-amino-10-methylacridiniumchlorid)



beschäftigt, da es sich ihm in vitro außerordentlich stark bakterizid erwiesen hat. So tötet es Staphylococcus aureus noch in Verdünnung 1:320000, Diphtheriebazillen noch in 1:1000000 ab, während für Trypaflavin diese Werte 1:32000 bzw. 1:200000 sind. Die Wirkung soll schneller eintreten als beim Trypaflavin und schon nach einer Stunde ihr Maximum erreichen; außerdem soll es für den Tierkörper viel ungiftiger sein: Kaninchen ertragen 25 mg pro kg intravenös. Beim Menschen empfiehlt er 1—$2^1/_2$ mg pro kg, Gaben, von denen er schon praktisch ihre Unschädlichkeit erwiesen hat. Auch soll

Flavizid keine Kumulation zeigen: nach 30 Injektionen zeigten Kaninchen noch nichts Pathologisches, und die während den Injektionen bestehende Leukozytose schwand sofort nach Aufhören der Einspritzungen. Die erwähnte Leukozytose sei unabhängig vom Desinfektionsvermögen der verschiedenen Akridiniumpräparate sowie von der Größe der Einzelgaben.

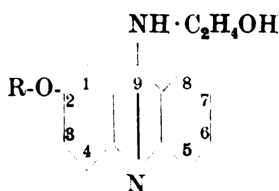
Auch hier hat man Kombinationen mit äquimolekularen Mengen eines Metallsalzes versucht. Mischung mit Kadmium- und Silbersalzen führte zu einer Wirkungssteigerung; andere Salze und auch das Desinfiziens Thymol tun dies nicht. Die Ursache ist wahrscheinlich nicht eine chemische Bindung zwischen Flavizid und Cd- bzw. Ag-Salz, sondern eine Dispersitätserniedrigung des ersteren. Doch kann dies nicht der einzige ausschlaggebende Faktor sein, denn Ammoniumnitrat, das ebenso die Dispersität erniedrigt, erhöht die bakterizide Kraft doch nicht. Das Metall selbst muß also doch einen gewissen Anteil an der Wirkung haben.

Man hat in den letzten Jahren versucht, im Molekül des Trypaflavins den wirksamen Kern aufzudecken, und hat zu diesem Zwecke eine überaus große Zahl von Bruchteilen dieses Moleküls und ihre verschiedenen Kombinationen auf ihre bakterizide Wirkung untersucht (Browning und Cohen); im allgemeinen aber waren die Erfolge nicht eindeutig; einige Stoffe zeigten auf einzelne Bakterienarten eine überaus kräftige Wirkung, die meisten aber waren ziemlich schwach. Wohl war bei mehreren eine Wirkungsverstärkung durch Serum deutlich nachweisbar; in einem anderen Falle trat aber eine Abschwächung um mehr als das Tausendfache durch Serumzusatz ein!

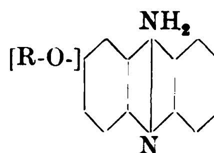
Auch am intakten Akridinmolekül wurden verschiedene Gruppen angelagert, und hier konnten wohl einige Gesetzmäßigkeiten aufgedeckt werden. Einführung von Aminogruppen erhöht stark das bakterizide Vermögen sowohl für Staphylokokken als für Bacterium coli. Die Brauchbarkeit in Serum ist charakteristisch für die Verbindungen mit unsubstituierten Aminogruppen, und vor allem für ihre Methochloride. Andere Substitutionen haben wechselnden Erfolg bis zu völliger Aufhebung des bakteriziden Vermögens. Im allgemeinen aber hat diese sehr ausgedehnte Untersuchung von Browning und Cohen kein besseres Antiseptikum als die bereits bekannten zutage gebracht[1]).

Auch Morgenroth hat sich — unter Mitwirkung von Schnitzer und Frl. Rosenberg den Akridinderivaten zugewandt. Wie bekannt, bekommt man durch Einführung von Alkylen im Chinolinmolekül im allgemeinen eine Erhöhung der antiseptischen Kraft (s. a. Fränkel S. 592); den 6-Alkoxygruppen kommt nach Morgenroth eine sehr große Bedeutung zu. Das war für ihn Anleitung zur Untersuchung der analog — also in Stellung 2 — substituierten Akridinverbindungen. Morgenroth, Schnitzer und Rosenberg orientierten sich erst über die antiseptische Wirkung der verschiedenen Präparate in vitro und machten danach mit den in Betracht kommenden Verbindungen auch Versuche in vivo (an Mäusen). Hauptsächlich wurde der Wirkung Streptokokken gegenüber nachgegangen. Die 2-Alkoxyderivate (s. Formel 1) des 9-Äthanol-amino-akridins (über 2-Alkoxyderivate des Akridins selbst wird nicht berichtet) erwiesen sich nun als besonders stark; in vitro war die Allylverbindung

[1]) Noch nicht verwertet ist hie die uns eben erst bekannt gewordene Mitteilung von C. Browning, J. Cohen, R. Gaunt und R. Gulbransen (Proceded. Roy. Soc. London. Ser. B. 93. 329. 1922).



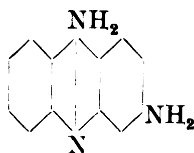
Formel 1.



Formel 2.

am stärksten, bei den Versuchen an Mäusen dagegen stellte sich die Äthylverbindung als die stärkste heraus, während die Allylverbindung nur eine unbedeutende Wirksamkeit entfaltete. Verbindungen also, die im Reagenzglase sich als außerordentlich stark erweisen, stehen im Tierversuch weit hinter anderen zurück und umgekehrt. Es ist deshalb zu bedauern, daß die genannten englischen Untersucher nicht auch den Tierversuch benutzt haben.

Im Verlauf der Untersuchungen zeigte sich nun aber, daß das 2-Äthoxy-9-Äthanolamino-akridin gegenüber frisch vom Menschen stammenden Streptokokken fast unwirksam war. Morgenroth ging nun zu Verbindungen über, worin in Stellung 9 nur eine Aminogruppe substituiert war (Formel 2) — also keine Äthanol-aminogruppe wie in der vorigen Reihe. In Übereinstimmung mit Browning und Cohen, die nachgewiesen haben, daß Einführung von Alkylradikalen in die Aminogruppen die Wirkung abschwächt, fanden Morgenroth und Mitarbeiter, daß diese Verbindungen stärker waren als die der ersten Versuchsreihe mit einer Äthanol-aminogruppe; dasselbe ist auch in Übereinstimmung mit den Versuchen von Nicolle und Mesnil (zit. nach Fränkel, S. 649), die schon früher darauf hingewiesen haben, daß Farbstoffe mit freien Aminogruppen stark wirksam gegen Trypanosomen sind. Die durch Morgenroth und Mitarbeiter untersuchten Aminoakridin-Verbindungen waren jedoch nicht „pantherapeutisch", es gab immer noch Streptokokkenstämme, gegen welche sie sich nicht stark genug erwiesen. Es gelang ihnen nun durch Einführung einer zweiten Aminogruppe (an Stelle 6) eine noch weit stärkere Wirkung zu bekommen; im Einklang hiermit steht, daß auch die englischen Untersucher mit ihren Diamino-Verbindungen eine recht gute Wirkung gefunden haben. Wenn sie dann in dem 6,9-Diamino-akridin (Formel 3) an Stelle 2 wieder eine

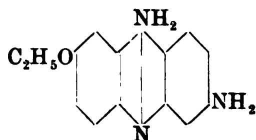


Formel 3.

Äthoxygruppe einführten, gewannen sie ein Präparat mit außerordentlich starker Wirkung in vitro, das sich auch im Tierversuch als ein brauchbares Antiseptikum erwies; dieses Mittel, das therapeutisch benutzt worden ist, wollen wir im folgenden Kapitel eingehend besprechen.

B. Rivanol.

Morgenroth, Schnitzer und Rosenberg fanden bei ihrer systematischen Untersuchung der Akridinderivate, worauf wir schon oben hingewiesen haben, einen Stoff, das 2-Äthoxy-6,9-diaminoakridin (s. Formel), dessen salzsaurem



Salze außerordentlich starke bakterizide Qualitäten zukamen, und das sie unter den Namen Rivanol in den Handel brachten.

I. Therapeutische Anwendung.

Wenn auch die Entdeckung dieses Antiseptikums von neuestem Datum ist, so ist es schon in der Therapie angewandt worden, und wir finden verschiedene Mitteilungen, aus denen wir eine Antwort auf unsere erste Frage entnehmen können: „Hilft das Mittel? und gegen welche Krankheiten?"

P. Rosenstein hat Rivanol prophylaktisch und therapeutisch angewandt. Frische Wunden, Schußverletzungen usw. wurden prophylaktisch mit Rivanol in der Konzentration 1 : 1000 oder 1 : 2000 behandelt. Es ist nicht zu entscheiden, wenigstens nicht bei der natürlich noch geringen Zahl der auf dieser Weise behandelten Fälle, ob das Rivanol hier die Infektion verhindert hat. Rosenstein erwähnt günstige Erfolge bei Gebrauch von Rivanol bei heißen Abszessen, Mastitis, Furunkeln, Karbunkeln, Drüseneiterungen. Die Behandlung besteht in Punktion und Aspiration, danach Injektion mit Rivanol. Auch Erysipel soll mit Rivanol heilen bei zirkulärer Umspritzung des Mittels in der Konzentration 1 : 500, wobei diese Injektionen in 6 cm Entfernung von der Peripherie der Hautrötung vorgenommen werden müssen. Endlich wird ein günstiges Resultat nach intramuskulärer Injektion von Rivanol in zwei Fällen allgemeiner Sepsis mitgeteilt.

Rosenstein weist darauf hin, daß man bei alten Eiterungen mit Nekrose selbstverständlich von Rivanol kein Resultat sieht, da das Mittel wohl die Virulenz der Bakterien abschwächt, aber weiter nichts zur Besserung beitragen kann, wenn das Gewebe selbst dazu der Kraft entbehrt.

Rosenstein hat einmal Rivanol intraperikardial angewandt bei rezidivierender Endokarditis (?) nach Entfernung vom Exsudat, und sah guten Erfolg.

R. Klapp findet Rivanol außerordentlich wirksam gegenüber Streptokokken, die z. B. beim Gelenkempyem sehr bald verschwinden; bei Mischinfektion von Strepto- und Staphylokokken würden die Streptokokken zuerst verschwinden. 6 Fälle von Gelenkempyem mit zum Teil schwerster Infektion heilten durch Punktion und Injektion mit Rivanol 1 : 1000; Klapp erwähnt, daß man oft wiederholt punktieren und injizieren muß. Ein Nachteil ist, daß Rivanol in eiweißhaltigen Flüssigkeiten sofort Gerinnung gibt, so daß es nicht möglich ist, z. B. bei eitrigem Gelenkinhalt das Gelenk mit Rivanol durchzuspülen, da sich die Kanüle verstopfen würde.

Weiter sah Klapp günstige Ergebnisse bei prophylaktischer Infiltrationsantisepsis, die er vor jeder Operation anwendete; auch gute Wirkung bei gonorrhoischer Arthritis und Bursitis.

Bei Pleuraempyem und Erysipel sah er von Rivanol wenig Erfolg. Im Gegensatz zu Rosenstein findet Klapp Anwendung von Rivanol in entzündlich infiltriertem Gewebe fast kontraindiziert.

Härtel und v. Kishalmy teilen eine Methode der geschlossenen Abszeßbehandlung mit, wobei die Punktionsstelle in der gesunden Haut gewählt wird, von wo aus dann durch einen subkutanen langen, schrägen Stichkanal der Abszeß leergesaugt wird. Er kann dann geschlossen behandelt werden; er wird wiederholt punktiert und mit Rivanol 1:1000 gefüllt; nach gelungener Sterilisation wird durch Punktion mit einem dicken Troikar oder durch kleine Inzisionen der Inhalt radikal entfernt, wonach ein Druckverband angelegt wird, um die Abszeßwände sich aneinander legen zu lassen. Auf diese Weise erreichten sie in 20 von 23 Fällen Sterilisation der Abszesse und Heilung in einigen Tagen; in den anderen 3 Fällen wenigstens starke Abschwächung der Virulenz und auch baldige Heilung. Weiter gute Erfolge bei Bursitis, Mastitis usw.; besonders Bursitis praepatellaris purulenta heilte auf ideale Weise; bei Gelenkempyem wurde nicht in allen (3) Fällen Heilung erreicht.

Nach Härtel müssen die Abszeßwände sich an den Inhalt dicht anlegen können, und sieht man darum keinen guten Erfolg beim Pleuraempyem.

Katzenstein und Schulz bekamen einen günstigen Eindruck von Rivanol bei eiternden Wunden. Bei Bursitis praepatellaris purulenta, Eiterung der Gll. inguinales, Karbunkeln (Staphylokokken), Gelenkempyem erhielten sie mit Rivanol Heilung; sie erwähnen jedoch, daß Spülung mit Salzlösung beim Gelenkempyem auch einen guten Erfolg hatte (!).

Sehr zufrieden waren sie bei der Behandlung des Erysipels mit Rivanol. Vor allem aber wünschen sie das Mittel zur Antisepsis in der Bauchhöhle angewandt zu sehen; post operationem und nach mechanischer Entfernung des Eiters wird 1—200 ccm Rivanol (Konzentration??) eingeführt, wonach die Bauchhöhle auch bei eitriger Peritonitis ohne Drainage zu schließen ist; in dieser Möglichkeit sehen sie einen Hauptvorzug der antiseptischen Behandlung der Peritonitiden. Katzenstein und Schulz wenden Rivanol bei jeder Laparotomie an, bei der Infektionsmöglichkeiten gegeben sind; sie sahen gute Erfolge bei Gallenblasenabszessen, die kurz vor dem Durchbruch standen und bei verschiedenen gynäkologischen Operationen. Am meisten trat das günstige Resultat der chemotherapeutischen Antisepsis hervor in den sog. Spätfällen von Peritonitis nach Appendizitis; die Patienten im Jahre 1920, die mit Spülung mit NaCl-Lösung behandelt worden waren, starben alle (5); von den 9 Fällen des Jahres 1921 mit Rivanolbehandlung ist kein einziger gestorben.

Siebrecht und Ujhelyi erwähnen gute Resultate bei Weichteilabszessen, Bursitis purulenta, Furunkeln und Karbunkeln, Mastitiden (und zwar solchen mit einkammerigen Abszeßhöhlen, nicht mit mehrkammerigen), Gelenkempyemen. Bei Pleuraempyemen haben sie das Mittel nicht angewandt.

Fischer kommt in einer ausführlichen Besprechung der Behandlungsmethoden des Pleuraempyems zu der Schlußfolgerung, daß die am sichersten heilende Methode ist: die Rippenresektion mit Drainage, obwohl damit der Nachteil der langen Behandlungsdauer verbunden ist. Andererseits heilt aber in einer ziemlich großen Anzahl Fälle das Pleuraempyem auch bei primärem Wundschluß nach Rippenresektion, wenn das Fibrin entfernt wird und mit NaCl-Lösung und Rivanol-Lösung (Konzentration?) gespült und mit dieser Lösung aufgefüllt wird.

In der Sitzung der Berl. med. Ges. vom 7. 12. 21 hielt Morgenroth einen Vortrag, wonach Erfahrungen mit Rivanolbehandlung besprochen wurden.

Leschke sah bei intravenöser Injektion von Rivanol keinen Erfolg; auch nicht bei Gaben per os bei Sepsis, wohl aber bei Pyelitis durch Spülungen der Blase mit dem Mittel. Ein Fall von Endokarditis mit Arthritis heilte ohne Klappendefekt.

Hammerschlag hatte Erfolg mit Rivanol bei lokaler Anwendung bei Mastitis, Pyosalpinx, Douglasabszessen, infektiertem Partus. Bei Sepsis hatte er keinen Erfolg, gleichgültig, ob er das Mittel per os, intramuskulär oder intravenös anwandte.

F. Meyer wandte gleichzeitig intravenöse Injektion von Rivanol 1:1000 und intramuskuläre Injektion von Antistreptokokkenserum an; er erwähnt guten Erfolg bei „mit Streptokokken infektierten Patienten" und bei Erysipelas am Kaninchenohr.

Auch Keller benutzte dieselbe Methode, und zwar bei Febris puerperalis; er bekam einen guten Eindruck.

Ausführlicher, wieder mit eigener Veröffentlichung äußerte sich Biberstein bei der Benutzung des Rivanols bei Geschlechts- und Hautkrankheiten. Er fand Rivanol als brauchbares Mittel bei der Behandlung der Urethragonorrhoe des Mannes. Im Anfang wird 1:2000 benutzt und dann eine Steigerung bis 1:800 à 1:500. Die Lösung wird 5—10 Minuten in der Harnröhre gehalten. Die Urethritis posterior wurde behandelt mit dem Katheter von Guyon (1:1500 bis 1:500), täglich abwechselnd mit Urethraspülungen 1:1500 à 1:1000. In komplizierten Fällen keinen so guten Erfolg; aber das gilt auch bei den anderen Gonorrhoemitteln. Für Rivanol spricht die Tatsache, daß ungefähr die Hälfte der Patienten schon lange mit anderen Mitteln vergeblich behandelt waren. Bei der Behandlung der Gonorrhoe des Weibes sind die Resultate noch unsicher. Gegen Ulcus molle hilft Rivanol nicht.

Ferner ergab sich ein guter Erfolg bei Dermatosen von infektiösem Ursprung: bei Pyozyaneusinfektion von Ulcera cruris in allen 4 Fällen gute Wirkung; auch bei Impetigo contagiosa (bei der durch Streptokokken besser als bei der durch Staphylokokken verursachte), bei Ekthyma und Pyodermien post scabiem.

Wenn wir nun die Bilanz ziehen, sehen wir Übereinstimmung in betreff der günstigen Wirkung von Rivanol bei Bursitis, Mastitis, heißen Abszessen, Furunkeln, Karbunkeln, eitrigen Wunden, Drüseneiterungen.

Von Biberstein erfahren wir guten Erfolg bei Gonorrhoe und Dermatosen von infektiösem Ursprung; von Klapp bei Gonorrhoe der Gelenke und Bursae. Wir sehen bei Katzenstein und Schulz Enthusiasmus über die Anwendung als Antiseptikum der Bauchhöhle, erfahren von Leschke Erfolg bei Pyelitis, Endokarditis und Arthritis; von Hammerschlag bei Pyosalpinx, infektiertem Partus usw.

Über die Anwendung von Rivanol bei Gelenkempyem melden uns Klapp und Siebrecht und Ujhelyi gute Erfolge, Katzenstein und Schulz enthalten sich einer positiven Anerkennung.

Wirkliche Meinungsverschiedenheit besteht über den behaupteten guten Erfolg von Rivanol bei Erysipelas, Sepsis und Pleuraempyem, worüber also augenscheinlich die Akten noch nicht geschlossen sind. Nach den oben geschilderten Erfahrungen mit den Chininabkömmlingen und mit Trypaflavin können wir aber auch in den Punkten, in denen Einigkeit besteht, noch keineswegs zugeben, daß der Heilerfolg gesichert ist.

Ein Vergleich der Heilwirkung des Rivanols mit der anderer Mittel hat selbstverständlich noch sehr wenig stattgefunden; nach Klapp wirkt Rivanol weit sicherer als Vuzin beim Gelenkempyem.

II. Giftigkeit.

a) Letale Dosis.

Wir verfügen glücklicherweise noch über keinen Bericht, woraus sich ein Überschreiten einer quoad vitam hominis schädlichen Dosis ableiten ließe. Mitteilungen betreffs Tierversuche machen Morgenroth, Schnitzer und Rosenberg: als Dosis tolerata pro 20 g Maus geben sie an bei subkutaner Injektion 0,3 ccm 1 : 200, bei intraperitonealer 0,5 ccm 1 : 600 und bei intravenöser 0,5 ccm 1 : 1500.

Katzenstein und Schulz erwähnen Experimente von Libowitz, der Rivanol bei Hunden anwandte, um zu sehen, ob bei Injektion in die Bauchhöhle vielleicht Verwachsungen auftraten; bei einem Experiment mit einer zu großen Dosis (welche wird in dieser Mitteilung nicht angegeben) starb das Tier nach Verlauf von 8 Tagen an einer akuten Nephritis.

Die „Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning, Höchst a. M." geben als letale Dosis für Kaninchen bei intravenöser Injektion 50 mg pro kg an und bei subkutaner 100 mg. Dieselbe Dosis bei langsamem Einlauf wirkt viel schwächer. Wir können dies hier noch bestätigen. Wir (Sluyters und Wolff) beobachteten bei intravenöser Injektion bei Kaninchen ebenfalls, daß diese sofort zugrunde gingen bei einer Dosierung von 50 mg pro kg Tier, während sich bei sehr langsamer Injektion ca. 80 mg letal zeigten. Wie auch die Farbwerke bemerken, tritt der Tod durch Atemstillstand ein.

b) Schädigung der Gewebe.

Über die etwaige schädliche Wirkung des Präparates auf die Gewebe besitzen wir mehr Mitteilungen.

Rosenstein sagt, daß Rivanol das Gewebe auffallend wenig reizt. Die Steigerung der Entzündung, die bei Injektion mit Vuzin auftritt, fehlt hier fast ganz. Der Schmerz ist nur der erhöhten Spannung zuzuschreiben.

Härtel und v. Kishalmy sahen ein Abklingen der Entzündungserscheinungen. Eine Rivanol-Novokain-Kochsalzlösung 1 : 1000 löst bei der Injektion keine Schmerzen aus; die Schmerzfreiheit hält noch an, nachdem die Wirkung des Novokains schon erloschen sein muß.

Klapp behauptet dagegen, daß Rivanol bei Injektion ins Gelenk eine lebhafte akute Entzündung hervorruft (histologisch geprüft); nach ihm ist das ein Vorteil. Die heftigen Schmerzen, im Anschluß an die Injektion, verschwinden bald.

Auch nach Siebrecht und Ujhelyi macht Rivanol eine akute Entzündung mit Leukozytose im Sinne der Bierschen „Heilentzündung". Sie behaupten aber, daß es die Gewebe nicht schädigt und schmerzlindernd wirkt.

Biberstein erwähnt bei urethraler Anwendung von Rivanol ca. 1 : 500 starke Reizung, sogar ein Auftreten von blutiger Sekretion; beginnt man mit geringerer Konzentration, so bekommt man später mit der stärkeren keine Reizung mehr.

Katzenstein und Schulz meinen, daß die Möglichkeit des Entstehens von Nephritis bei Rivanolanwendung besteht; demgegenüber steht, daß Leschke, Hammerschlag, F. Meyer und Keller keine Nebenwirkungen nach intravenöser Injektion sahen und auch keine Nephritis.

Axhausen berichtete mündlich, daß er die schädliche Wirkung einiger Antiseptika (3% Karbolsäure, Phenolkampfer, Vuzinlösungen) auf Gelenkknorpel untersucht hat und bei Rivanol nur eine sehr geringe Schädigung hat feststellen können; 1 : 400 war noch unschädlich.

Das Bindegewebe der Maus würde eine Konzentration 1 : 1000 und 1 : 500 gut vertragen. Nach 2—4 Tagen geht ein eventuelles Infiltrat wieder zurück; ebenso beim Pferd.

Wessely erwähnte an der 46. Tagung für Chirurgie, daß Rivanol Reizungserscheinungen am Auge gibt bei Anwendung von seinen bekannten Methoden (Vuzin ebenfalls).

Zwei von uns (Sluyters und Wolff) sahen in einem Falle von intrakornealer Injektion von Rivanol 1 : 1000 in Salzlösung beim Kaninchen keine Reaktion, in einem zweiten Falle aber wohl.

III. Wirkung auf Blut.

Über die Wirkung von Rivanol auf das Blut haben wir in der Literatur nur noch sehr wenige Hinweise. Rosenstein erwähnt, daß bei Rivanol Leukozytose auftritt im Gegensatz zu Vuzin, das Leukopenie und Hämolyse zur Folge hat. Da gerade diese Frage von Beziehungen von Rivanol auf Blut uns von Wichtigkeit schien, haben wir eigene bisher nicht veröffentlichte Untersuchungen im hiesigen pharmakologischen und hygienischen Institut angestellt [1]).

Hierbei ergab sich, daß dem Rivanol agglutinierende Eigenschaften zuzuschreiben waren und zwar in einer Verdünnung 1 : 1000 gegenüber defibriniertem Menschenblut; für in Salzlösung suspendierte Erythrozyten war die agglutinierende Konzentration 1 : 2000; in dieser Verdünnung entstand hier auch noch eine schwache Hämolyse, welche bei Konzentration 1 : 1000 deutlich wurde.

Was die Leukozyten anlangt, so wurden bei Kaninchen je 6 Kapillarröhrchen unter die Haut des Schädels gebracht. Von diesen waren je 3 gefüllt mit Staphylokokkenemulsion in Rivanol in Salzlösung 1 : 100000 und 3 mit Staphylokokkenemulsion in reiner Salzlösung. Nach 2 Tagen waren in den Röhrchen mit Rivanol ebenso große Säulchen Leukozyten wie in den Kontrollröhrchen. Bei Wiederholung des Versuches mit Rivanol 1 : 5000 (und mit getöteten Kokken) sahen wir daß in den Kontrollröhrchen mit Salzlösung sich etwas größere Leukozytensäulchen gebildet hatten.

Die Resorption aus dem Gewebe geht nach Mitteilung der Farbwerke sehr langsam.

IV. Antiseptische Wirkung.

Zum Schluß bleibt uns noch zu besprechen die antiseptische Wirkung von Rivanol im Experiment. Auch hier glaubten wir die bisherigen Angaben durch eigene Untersuchungen ergänzen zu sollen [1]).

---

[1]) Die Versuche wurden im wesentlichen von Sluyters mit Unterstützung von Frl. Schulte und Frl. Boeg ausgeführt.

a) In vitro.

Morgenroth, Schnitzer und Rosenberg fanden, daß Rivanol in Konzentration 1 : 100000 tödlich wirkte gegenüber verschiedenen Streptokokkenstämmen, während im Serum die Wirkung bis über das Doppelte verstärkt wurde. Wreschner (s. Morgenroth, Schnitzer und Rosenberg) fand für Staphylococcus citreus 1 : 20000 als letale Konzentration.

In unseren Versuchen ergab sich, daß die tödliche Konzentration von Rivanol für einen hämolytischen Streptokokkenstamm 1 : 100000 betrug. also in Übereinstimmung mit den genannten Forschern. daß jedoch die Wirkung in Pferdeserum mindestens zweimal schwächer war, also in vollkommenem Widerspruch zu Morgenroth, Schnitzer und Rosenberg. Für einen anhämolytischen Streptokokkenstamm fanden wir als letale Konzentration 1 : 50000[1]). Für einen Stamm von Staphylococcus citreus 1 : 20000 (s. Wreschner) und für einen Staphylococcus aureus aus Eiter auch 1 : 20000, während hierbei die Dose 1 : 50000 das Wachstum hemmte. Gegenüber Staphylokokken war der schwächender Einfluß des Serums weniger deutlich.

Weiter scheint uns der folgende fünfmal wiederholte Versuch sehr bemerkenswert: Wir fanden, daß die Wirkung des Rivanols im Blut und Eiter außerordentlich stark abgeschwächt wird. Es befremdete uns, daß diese Versuche noch nicht angestellt waren, da ja unter anderem aus den Untersuchungen von Bieling und von Bijlsma bekannt war, daß die Wirkung von Vuzin und Eukupin im Blut stark abnimmt. Im einzelnen fanden wir, daß im Eiter die Staphylokokken noch in einer Rivanolkonzentration von 1 : 100 Wachstum zeigten und ebenso im Blut. Die letale Konzentration für hämolytische Streptokokken im Blut war 1 : 2000 also noch 50 mal so stark wie in Bouillon; für anhämolytische war 1 : 1000 nicht tödlich. Im Eiter war die letale Dosis für hämolytische Streptokokken 1 : 200. Es ist uns nicht bekannt, wovon diese schützende Wirkung des Blutes abhängt. In Versuchen mit formalisierten Erythrozyten zeigte sich, daß sie nicht von dem Leben der roten Blutkörperchen abhängt.

Auch bei Rivanol hat sich erwiesen, daß die Wirkung des Antiseptikums abhängig ist von der Wasserstoffionenkonzentration des Mediums; wie schon oben erwähnt zeigten Michaelis und Dernby dies auch für Vuzin und Eukupin und Browning bei Trypaflavin. Dementsprechend fanden wir, daß die letale Dosis von Rivanol gegen Staphylokokken in Phosphatmischungen (mit 1 $^0/_{00}$ Pepton) bei P_H 5,95—6,4 1 : 20000 betrug; bei P_H 6,7 1 : 100000; bei P_H 7,15 und 7,55 1 : 200000 und bei P_H 8 war schon 1 : 500000 tödlich!

b) Antiseptische Wirkung in vivo.

Über die antiseptische Wirkung von Rivanol in vivo finden wir von Morgenroth, Schnitzer und Rosenberg erwähnt, daß mit subkutaner Anwendung bei Mäusen eine Sterilisation zu erzielen ist in der Konzentration 1 : 40000

---

[1]) Wir fanden gegenüber einem puerperalen Streptokokkenstamm eine geringe Wirkung des Rivanols; in Bouillon war 1 : 2000 und in Serum 1 : 1000 erst tödlich. Also keine pantherapeutische Wirkung des Rivanols. Die Unempfindlichkeit dieses Stammes gegen Trypaflavin haben wir schon S. 534 erwähnt.

gegenüber Streptokokken und gegenüber Staphylokokken mit einer Dosierung von 1 : 20000 bis 1 : 40000. Morgenroth versuchte weiter mit Rivanol eine 5—18 Stunden bestehende eitrige Infektion bei der Maus durch Umspritzung des ganzen Gebietes mit Rivanol zu heilen; es gelang ihm in der Konzentration 1 : 2000 bis 1 : 4000. Wir haben weiter versucht eine experimentelle Streptokokkenperitonitis der Maus mit Rivanol zu beeinflussen; diese Versuche sind noch nicht abgeschlossen: so viel ist wenigstens sicher, daß Injektion von Rivanol in allen Fällen die letale Wirkung der Streptokokken stark abgeschwächt hat, so daß alle Tiere länger im Leben geblieben sind. Ein Versuch, um eine experimentelle Staphylokokkengonarthritis beim Kaninchen mit Rivanol zu heilen, ist mißlungen. Vor allem ist nötig, wie auch Fischer zu Recht sagt, daß die Fibrinflocken, worin die Bakterien versteckt sind, entfernt werden; der Kanincheneiter ist aber von vornherein sehr dick und viskös. Die zu entfernende Masse wird nun auch noch infolge der Niederschläge, die durch die Rivanollösung in der eiweißhaltenden Flüssigkeit entstehen, zu dick, als daß wir sie mit einer Kanüle aspirieren könnten; als weiter störend kommt der enge Gelenkspalt des Kaninchenknies in Betracht, der den Gebrauch einer irgendwie größeren Kanüle verbietet. Wir hoffen, demnächst geeignetere Tiere, z. B. Hunde für diese Versuche gebrauchen zu können. Zum Schluß müssen wir die Frage beantworten, ob dem Rivanol noch andere als bakterizide Eigenschaften zukommen. Antiphlogistische gewiß nicht, da z. B. Rosenstein und Keller erwähnen, daß nach Anwendung des Rivanols eine leichte Temperaturerhöhung auftreten kann. Was proliferationerregende Eigenschaften des Rivanols betrifft, so haben wir gesehen, daß die Meinungen über die reizende Wirkung auf die Gewebe geteilt sind, wofür wir nach Punkt IIb verweisen können. Vor kurzem erschien eine Mitteilung von Blaß über Rivanol als granulationhemmendes Mittel; diese Hemmung braucht indessen nicht immer ein Nachteil zu sein; bei Prozessen, wo man Verwachsungen fürchtet (in der Bauchhöhle, Pleurahöhle usw.), könnte also das Mittel außerordentlich gute Dienste leisten.

Dritter Teil.

Die antiseptischen Versuche in vitro und in vivo als Grundlage der Therapie[1]).

In der Einleitung haben wir darauf hingewiesen, daß nur mit einem gewissen Vorbehalt die antiseptische Wirkung eines Mittels zur Grundlage der Therapie gemacht werden kann, so zweckmäßig auch diese Betrachtungsweise für das Finden neuer Mittel ist.

Wir haben ferner dabei schon erwähnt, daß die Ergebnisse der antiseptischen Experimente in vitro und vivo an und für sich keineswegs leicht zu deuten bzw. zu erklären sind, daß aber ferner der Vergleich der Resultate in vitro mit denen in vivo schwierig ist und endlich die Übertragung der experimentellen Befunde für die Therapie am Menschen neue Schwierigkeiten schafft. Wir müssen auf dieses alles, sei es noch so kurz, hier eingehen, ohne den Anspruch

---

[1]) Die in diesem Teil genannten Autoren sind bis auf wenige Ausnahmen bereits in den Literaturverzeichnissen der vorhergehenden Abschnitte zitiert.

zu erheben, daß wir diese Schwierigkeiten auch nur irgendwie erschöpfend behandeln oder nur aufzählen.

I. Schwierigkeiten der Deutung der Experimente in vitro.

Sie lassen sich vielleicht alle unter dem Gesichtspunkt zusammenfassen, daß es sich bei der Wirkung eines Mittels gegen Mikroben nicht um eine chemische Reaktion handelt. wo beide Reagenzien sozusagen passiv sind, sondern um die Beeinflussung eines Lebewesens, daß also kurz gesagt, wie dies Rohde (S. 31) ausdrückte „die aktive Rolle des Mikroorganismus die Feststellungen erschwert".

1. Die Ergebnisse hängen natürlich von der Art des Erregers ab, aber darüber hinaus von Artunterschieden, die sich keineswegs bakteriologisch vollkommen fassen lassen. Wir erinnern darum an das Bestreben Morgenroths, bei seinem Rivanol gegenüber Streptokokken wirklich ein pantherapeutisches Präparat zu schaffen, das allen Stämmen gegenüber wirksam ist.

2. Verwandt hiermit, aber doch eine Schwierigkeit sui generis ist die von Morgenroth beobachtete sog. „Chemoflexion", daß nämlich Mikroorganismen unmittelbar nach der Einwirkung eines Mittels für einige Stunden eine Unempfindlichkeit zeigen, die keineswegs konstant ist.

3. Diese „Chemoflexion" hat Morgenroth getrennt von der häufigen und die Ergebnisse sehr beeinflussenden Arzneifestigkeit; diese ist bekanntlich dauernd und wird vererbt.

4. Hiervon ist aber wiederum die Tatsache zu trennen, daß Stämme von Pneumokokken, allein durch mehr oder weniger langes Züchten auf künstlichen Nährboden, optochinunempfindlich werden, ohne an Pathogenität einzubüßen[1]). Es ist dies also eine Arzneifestigkeit ohne Gebrauch der Arznei, allerdings keine dauernde, denn durch Tierpassage können die Kokken ihre ursprüngliche Empfindlichkeit zurückgewinnen.

5. Schon oben bei Trypaflavin wiesen wir daraufhin, daß für den Ausgang eines antiseptischen Versuches oft allein die ursprünglich vorhandene Menge der Bakterien entscheidend ist, nicht etwa nur in dem Sinne, daß es zu viele sind, um vom Antiseptikum getötet zu werden, sondern im Gegenteil, daß, weil es so viele sind, sie sich selbst in ihrem Wachstum hemmen oder sogar töten (Browning und Cohen).

6. Die große Rolle, welche das Milieu spielt, sowohl hinsichtlich seiner Wasserstoffionenkonzentration wie hinsichtlich der Dispersität und wohl noch anderer physikalischer Eigenschaften, haben wir mehrmals erwähnt. Die außerordentlichen Unterschiede der Ergebnisse, je nachdem Serum, Blut, Eiter, Gewebszellen anwesend sind, finden zum Teil dadurch ihre Erklärung.

7. Das Wort „Bakteriophage" weist auf neue, bis vor kurzer Zeit unbekannte Möglichkeiten hin, die ungeahnte Verwicklungen schaffen können.

8. Es sei nochmals auf die unspezifische Wirkungsweise von allen möglichen Substanzen hingewiesen (Proteinkörpertherapie, Protoplasmaaktivierung usw.).

[1]) Koch, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 227, H. 1. Zit. nach Dtsch. med. Wochenschr. I, 250, 1920.

II. Schwierigkeiten der Deutung der Experimente in vivo und beim Vergleich der Resultate in vivo mit denen in vitro.

Haben wir eben unter I, von der Schwierigkeit gesprochen, die durch Einschaltung eines aktiven Momentes in den Reaktionsverlauf entsteht, wenn Mikroben einem Antiseptikum gegenüberstehen, so wird die Schwierigkeit sozusagen in eine höhere — unbekannt wie hohe — Potenz erhoben, wenn noch ein ganzer Tierorganismus in die Reaktion eintritt; das Antiseptikum selbst bekommt so womöglich nur eine untergeordnete Bedeutung in dem Kampfe zwischen den beiden agierenden Stoffen, Mikrobe gegen Organismus (s. a. Einleitung). Von dieser prinzipiellen Erwägung abgesehen, ergeben sich unter anderen folgende Schwierigkeiten im einzelnen:

1. Der ursprüngliche, für unser Verständnis so bequeme Gegensatz von parasito- zu organotrop besteht sicher nicht in der Schärfe, wie sich Ehrlich ursprünglich vorgestellt hat — oder vorsichtiger, um dem genialen Manne nicht zu nahe zu treten —, wie Ehrlich dies so scharf ausgesprochen, um seinen fruchtbaren Ideen um so leichter Eingang zu schaffen. Bestände dieser Gegensatz, dann hätten wir beim idealen Mittel, das zu 100% parasitotrop ist, mit dem Organismus als Mitkämpfer gegen die Erreger nichts mehr zu tun. Ohne auch hier wieder die ganze Frage aufzurollen, sei an den Begriff der Transgression von Morgenroth erinnert, der, auf Grund von neuen Tatsachen geschaffen, lehrt, „daß zwischen den Affinitätsäußerungen zu Organ und Parasit innige und sehr verwickelte Beziehungen bestehen".

2. Oben beim Vuzin erwähnten wir den Gegensatz von der starken Wirkung des Optochins in vitro zu seinem schwachen Einfluß in vivo[1]). Dieser war so schwach, daß sogar paradoxerweise im Tierkörper das Optochin von dem in vitro schwächeren Vuzin an Wirkung weit übertroffen wird. Als Grund dieses paradoxen Verhaltens erkannte Morgenroth die Resorptionsfähigkeit eines Mittels. Optochin wird wohl besser resorbiert: die Konzentration des Optochins nimmt dadurch so schnell ab, daß es selbst noch nicht einmal nur so viel leistet wie das an und für sich schwächer wirkende, aber länger an Ort und Stelle liegenbleibende Vuzin.

3. In der Einleitung hatten wir gesagt, daß das Antiseptikum den Organismus so verändern kann, daß er nun mit neuen Kräften begabt vor den Parasiten geschützt ist; diese brauchen überhaupt nicht getroffen zu werden, also von einer antiseptischen Wirkung kann gar nicht die Rede sein. Hier muß nun andererseits betont werden, daß ein antiseptischer Effekt eines Mittels erst in vivo zustande kommen, in vitro aber ausbleiben kann, weil umgekehrt der Organismus das Antiseptikum verändert und erst durch die Veränderung zu einem geschickten Vernichtungsmittel macht. Solche Veränderungen kennen wir und benutzen ja zum Teil absichtlich das Vermögen des Körpers, um sozusagen das Geschoß erst an bestimmter Stelle scharf zu machen (Salol u. dgl.).

4. Jedes antiseptische Ergebnis in vivo hängt, außer vom Individuum mit seinen unbekannten Kräften, von der Tierart ab und hierbei wieder, ohne Rücksicht auf die innere, artspezifische Reaktion, einfach von mechanischen Verhältnissen. Die so dünne Haut der Maus wird ein anderes Ergebnis bei antiseptischen Behandlungen liefern als die Haut des Hundes; der Gelenkspalt

[1]) Morgenroth, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, I, 505.

beim Kaninchen ist so eng, daß keine Spülungen gemacht werden können; im lockeren Bindegewebe der Maus wird sich ein Mittel weiter verbreiten als intrakutan. Ein Schnitt, der beim Meerschweinchen am Rücken gesetzt und infiziert wird, muß zu ganz anderen Ergebnissen als am Bauch führen, denn dort (Reinhardt) „ist die Haut dünner, das subkutane Gewebe lockerer, gefäßreicher, das Peritoneum sehr dicht benachbart, so daß Keime, besonders sehr virulente, leicht direkt durchwandern können, wie dies bei Pneumokokken und Hühnercholeraversuchen zu beobachten war".

Damit haben wir 5. die Technik der Infektion gestreift, den Unterschied von Hautwunden, tiefen Wunden, geschlossenen Wunden, wobei ganz verschiedene Ergebnisse entstehen müssen.

6. Von den mechanischen anatomischen Verhältnissen der Technik wird abhängen, ob eine Verschleppung von Keimen leicht oder gar nicht eintritt. Als 1893 Schimmelbusch die Milzbrandinfektion am Schwanz einer Maus unmittelbar nach der Infektion mit Antiseptizis behandelte, gingen diese Experimente alle erfolglos aus. Dies hatte weiteren Versuchen in vivo lange entgegengestanden, denn man sagte: Die Erreger sind ja sofort im Kreislauf, es hilft ja doch nichts. Ja für manche scheinen diese Versuche sogar jetzt noch eine unüberwindliche Schranke zu bedeuten; so glaubt noch im vorigen Jahre Finger daraus ableiten zu müssen: „Die Desinfektion einer infizierten Wunde ist ein Ding der Unmöglichkeit." — Wieviel wissenschaftliche Unmöglichkeiten sind schon Wirklichkeiten geworden! — Indessen spielt die Verschleppung eine große Rolle, und möglicherweise hat Reinhardt recht, wenn er seine paradoxen Ergebnisse, daß stärkere Konzentration eines Mittels versagt, auf die unregelmäßige und unberechenbare Keimresorption zurückführt. Und es ist ihm zuzugeben, daß natürlich dadurch „akute oder chronische (latente, rezidivierende) Allgemeininfektionen entstehen, die entweder heilen oder durch letalen Ausgang den Erfolg der Desinfektion wieder aufheben".

7. Es bleibt eine nicht immer einwandfrei entschiedene Frage, namentlich bei der offenen Wundbehandlung, ob nicht außer dem absichtlich eingeführten Krankheitserreger auch noch andere hinzugekommen sind.

8. Es genügt das Wort „Virulenzveränderung", um zu erinnern, mit welchen unbekannten Größen wir zu rechnen haben.

9. Bei Virulenzänderungen denken wir an Änderungen der Pathogenität. Oben erwähnten wir die auf unserem Gebiete gefundene Tatsache (Koch), daß die Virulenz beim Züchten auf künstlichen Nährböden sich nicht zu ändern braucht, wohl aber die Optochinempfindlichkeit, z. B, abnimmt. Hätten wir also hierbei in vitro festgestellt, daß der Stamm A sehr empfindlich gegen Optochin ist, benützen wir ihn dann nach einigen Tagen zu Tierversuchen und wenden die entsprechenden Optochindosen an, so sterben die Tiere. Diese Diskrepanz ist also nur entstanden, weil wir nicht gerade am gleichen Tage die Empfindlichkeit in vitro bestimmt haben.

10. Vielleicht im Zusammenhange mit Virulenzänderungen oder richtiger mit der vorläufigen Unmöglichkeit, die Virulenz überhaupt exakt feststellen zu können, steht wohl folgender von Neufeld, Schiemann und Baumgarten beobachteter Befund in Verband: mit größeren Mengen infizierte Tiere kommen bei Behandlung mit Akridinpräparaten durch, während gleich behandelte Tiere infiziert mit kleineren (auch noch mehrfach tödlichen) Dosen sterben.

11. Fast noch paradoxer ist die ebenfalls von den genannten Autoren gelegentlich beobachtete Tatsache, daß statt der Heilwirkung durch z. B. Trypaflavin eine Steigerung der Infektiosität durch das Mittel eintritt; und zwar tritt dies nicht auf bei schwächsten Konzentrationen der Droge, bei denen man z. B. die Wachstumsbeförderung aus Reagenzglasversuchen kennt, sondern gerade bei großen Dosen. Hier handelt es sich wohl aber wiederum um gar keine Beziehung von Antiseptikum und Mikrobe, sondern um Beeinflussung des Organismus. Wenigstens meinen die Autoren auch, daß vermutlich durch die großen Dosen das Widerstandsvermögen des Versuchstieres stärker beeinträchtigt wird als die Vitalität der Krankheitskeime, so daß diese siegen[1]).

12. Nicht immer ist scharf genug der prophylaktische vom therapeutischen Versuch getrennt worden, nicht immer deutlich genug der Unterschied betont worden, den der zeitliche Zwischenraum hervorbringt, der zwischen Infektion und Injektion — allgemeiner: der Anwendung des Heilmittels — gelassen wird. Anschaulich führt Bieling bei seinen Gasbrandversuchen etwa folgendes aus:

„Während die Einspritzung der Alkaloide in genügender Menge unmittelbar vor, gleichzeitig mit und unmittelbar nach der infizierten Ödemflüssigkeit die Tiere mit größter Wahrscheinlichkeit gegen Infektion schützt, ist ein solcher Schutz, wenn man nur 1—2 Stunden nach der Infektion wartet, ehe man das Vuzin oder Eukupin (sogar in viel stärkerer Konzentration, z. B. 1 %) einspritzt, nur viel unvollkommener zu erreichen, und es sterben trotzdem mehrere Tiere, obgleich der Verlauf der Krankheit protrahiert wird. Wartet man noch länger, so sterben die Tiere alle."

Der Zwischenraum kann auf 0 zusammengeschrumpft sein, im gewissen Sinne negativ werden, wenn die Erreger schon vor ihrer Benutzung zur Infektion mit dem Heilmittel zusammengebracht werden.

13. Eine große, nicht immer aufgeklärte Rolle spielt das Alter der Lösung des Heilmittels; frisch bereitete haben oft eine viel stärkere Wirkung (Morgenroth und Abraham) im Tierkörper als ältere Lösungen, während sich deren Einfluß auf die Bakterien in vitro nicht geändert hat.

III. Schwierigkeiten des Vergleiches von Ergebnissen in vitro und in vivo mit Erfahrungen am Menschen.

Diese letzte Gruppe enthält die Schwierigkeiten, die entstehen, einerseits wenn man aus — selbst gut zu deutenden — Versuchen in vitro und vivo, Schlüsse für die therapeutische Anwendung am Menschen zu machen sucht, und andererseits, wenn man die Gründe für einen guten oder schlechten Ausgang aus den experimentellen Gegebenheiten ableiten will. Das, was wir als Schwierigkeiten bei der Deutung von Tierversuchen und für einen Vergleich solcher Versuche untereinander gesagt haben (II, 3—5), gilt in verstärktem Maße, wenn wir Erfahrungen bei Menschen zu denen am Tier in Beziehung setzen. In der Hauptsache handelt es sich um folgendes:

---

[1]) In einer eben erschienenen Arbeit von Wels (Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 28, 347. 1922) wird auf die sehr interessante, andererseits neue Verwicklungen herbeiführende Tatsache gewiesen, daß durch Einwirkung von Geweben (auch Serum) die bakterizide Eigenschaft einer bestimmten Farbstoffkonzentration in das Gegenteil verwandelt werden kann.

1. Die oft völlig verschiedenen mechanisch-anatomischen Verhältnisse bedingen, auch alles andere gleich gesetzt, einen völlig anderen Verlauf.

So führen z. B. mit Recht Browning und Cohen an, daß beim Menschen eine größere Neigung als beim Tier besteht, Prozesse, gerade von Eitererregern hervorgebracht, zu lokalisieren; es werden dadurch solche Erreger beim Menschen leichter vom Antiseptikum erreicht werden als beim Tier.

2. Der Größenunterschied von Mensch und dem häufigst gebrauchten Versuchstier, der Maus, ist z. B. so beträchtlich, daß man in manchen Fällen ohne weiteres fühlt: die Quantität schlägt hier in Qualität um. Das heißt, wenn an der Maus eine subkutane Injektion von 1 ccm einen Heileffekt hat, so kann die Wirkung eine qualitativ andere sein, wenn beim Menschen eine Injektion von 5 ccm hilft. Denn um die Wirkung einigermaßen vergleichen zu können, müßten wir statt bei der Maus 1 ccm beim Menschen vielleicht 5 l einspritzen. Ähnliches gilt natürlich für die anderen Anwendungsweisen. —

Wir wollen uns aber jetzt nicht weiter in der Aufzählung von Schwierigkeiten verlieren, sondern gerade trotz aller dieser betonen, wie groß die

IV. Bedeutung der experimentellen Ergebnisse in vitro und vivo

ist. Es wäre sehr bedauerlich, wenn wir durch unsere Auseinandersetzung den Eindruck erweckt hätten, als könnten wir der experimentellen Prüfung bei der chemotherapeutischen Antisepsis entraten. Jedenfalls besteht zur Zeit kein besseres oder auch nur annähernd so gutes Mittel als der Tierversuch. Im Anschluß an die Experimente in vitro, gerade als Grundlage für die Wundbehandlungsmethoden, zeigt der Tierversuch (Reinhardt) „mit einer Keimart, mit dosierter Infektion, dosiertem Desinfektionsmittel, abgepaßter Behandlungszeit und Kontrolle des Wundverlaufes am unbehandelten Tier“ die außerordentlichen Vorteile gegenüber noch so guter, klinischen Beobachtung.

Durch unsere Kritik der experimentellen Grundlage soll auch weiter keineswegs etwa der Gedanke aufkommen, als hätten die wichtigsten Pioniere auf diesem Gebiete nicht selbst die Schwierigkeiten gesehen und etwa blind aus ihren Versuchen im Reagenzglas die Anwendung am Mensch propagiert. Im Gegenteil, bei allen ernsteren Bearbeitern tritt der Wunsch auf, nach möglichst exakten Bestimmungsmethoden, ohne natürlich, trotz dieses Wunsches, die prinzipiellen Schwierigkeiten beseitigen zu können.

Ein großer Gewinn auf diesem Gebiete bedeutet aber auch Klarheit und Ordnung. Sie suchte Morgenroth durch Einführen eines Maßes zu fördern. Gerade für die oben geschilderten Versuche mit Vuzin, insbesondere mit Rivanol, benutzte er den sog. „absoluten Desinfektionsquotient“. Morgenroth versteht darunter den Quotienten aus der Desinfektionswirkung in vitro in die in vivo. Wird z. B. in Reagenzglasversuchen für die völlig abtötende Grenzkonzentration 1 : 100000 als Durchschnittswert ermittelt, erreicht man aber im subkutanen Gewebe der Maus mit 1 : 50000 vollkommene Sterilisierung des Unterhautbindegewebes, so ist der Koeffizient $^1/_2$. Wird der Quotient 1, so würde nach Morgenroth dies bedeuten, daß in den Geweben keine Abschwächung der Desinfektionswirkung gegenüber der im Reagenzglase eintritt. Ohne daß wir uns mit den wenigen Gründen begnügen können, die Morgenroth angibt für ein Abweichen des Quotienten im Sinne des $<$ als 1 und $>$ als 1,

so ist doch klar, daß zur Orientierung ein solches Maß sehr zweckmäßig ist; zur Erläuterung könnte ja noch kurz hinzugesetzt werden Tierart, benutzte Bakterienstämme, Infektionsmodus, Zeit zur Infektion und Anwendung des Mittels und einiges mehr.

Schluß.

Eine Zusammenfassung, so gewünscht sie im allgemeinen ist, glauben wir nicht geben zu sollen. Sie würde dem Leser wohl die Mühe abnehmen, das Ganze durchzusehen, aber er hätte dann doch nur wieder ein subjektives Urteil mehr gehört. Uns war vor allem daran gelegen, es leichter zu machen, sich selbst ein Urteil zu bilden an der Hand der bisherigen Tatsachen — oder besser — der sog. Befunde. Eine Zusammenfassung wäre dann nur eine kürzere und dann weniger verständliche Wiederholung oder — eine subjektive Auswahl.

Interessiert den Leser unsere eigene Ansicht, so ist es kurz die: Alle die genannten Mittel können Gutes leisten. Die gute Leistung ist aber nur in der Hand des guten Arztes zu erwarten, und beim Gebrauch ist stets daran zu denken, daß wir kein endgültiges Heilmittel in der Hand haben.

Auch muß man im Auge behalten, daß das bis jetzt systematisch durchforschte Gebiet ziemlich eng umgrenzt ist und hinsichtlich der Eitererreger nur die Chinin- und Akridingruppe umfaßt. Es gibt aber allein unter den Farbstoffen und ihren Verwandten noch viele andere Gruppen, welche ebenfalls zu bakterizider Wirkung imstande sind, wie die Triphenylmethanderivate (Browning und Gilmour, Müller), die Zyaninstoffe (Browning, Cohen, Gulbransen [1])), die Phenazinverbindungen (Browning und Cohen) und vielleicht noch andere mehr. Fast immer ist ihre Wirkung auf einzelne Arten von Krankheitserregern stärker als auf andere, ohne daß aber eine so scharf umgrenzte Spezifität, wie man sie sich früher vorgestellt hat, besteht. —

Unserer Meinung nach darf es nicht verwundern, daß etwa bisher ein ideales Mittel noch nicht gefunden ist, sondern im Gegenteil bewundernswert ist, daß bisher in außerordentlich kurzer Zeit soviel geglückt ist. Dies muß uns in der Überzeugung bestärken, daß der Weg, den Ehrlich eingeschlagen, den sein bedeutendster Schüler Morgenroth soweit verfolgt hat, bei angestrengter gemeinschaftlicher Arbeit von Pharmakologen, Chemikern, Bakteriologen und Praktikern zum Ziele führen kann.

---

[1]) Browning, Cohen, Gulbransen, Brit. med. Journ. I, 514, 1922.

VII. Über die pharmakologische Bedeutung der Arzneigemische.

Von

Emil Bürgi-Bern.

Die Entdeckung und Reindarstellung der wirksamen Stoffe in den therapeutisch wertvollen Drogen wird immer als einer der bedeutsamsten Fortschritte in der Arzneibehandlung betrachtet werden müssen. Er gab die eine notwendige Grundlage für ein exaktes experimentelles und klinisches Erforschen der Arznei- und der Giftwirkungen und führte von der Analyse der bekannten pharmazeutischen Produkte zu der Synthese chemisch reiner und heilkräftiger Stoffe. Man darf sogar ohne Übertreibung sagen, daß eine wissenschaftliche Pharmakologie ohne diese Errungenschaft schwerlich hätte entstehen können. Die Begründer der wissenschaftlichen Arzneimittellehre waren vornehmlich Chemiker, und ihre Gedanken- und Arbeitsrichtung brachte es mit sich, daß das Experimentieren mit anderen als mit reinen, genau bekannten Substanzen in Mißkredit kam, und die Pharmakologen sich daher das wichtige Gebiet der Immunitätslehre entreißen ließen. Die gleiche Stimmung gab der Verwendung eines einzelnen, chemisch genau definierbaren Stoffes mehr oder weniger komplizierten Substanzgemengen gegenüber im Experiment und in der Arzneibehandlung den Vorzug. In der ärztlichen Praxis kamen die Drogen und die langen Rezepte aus der Mode, und die Kunst des Verschreibens wurde primitiv und weniger als primitiv — und ist es geblieben. —

Gegen diese herrschende Geistesrichtung in der Pharmakologie bin ich als bewußter Reaktionär aufgetreten, in der Überzeugung allerdings, daß eine richtige Reaktion die gewonnenen Errungenschaften anzuerkennen und selbst eine Art Fortschritt darzustellen hat. Sie darf also meines Erachtens an das Alte nur vermittels der neugewonnenen Gesichtspunkte herantreten. Für den vorliegenden Fall würde das etwa bedeuten: die alten Ärzte haben mit einem gewissen Rechte den komplizierten Arzneigemengen eine größere Wirkung zugeschrieben als den einfachen Medikamenten, sie haben jedoch mit dieser Ansicht nur in einzelnen und nicht in allen Fällen recht gehabt, und es ist eine wichtige Aufgabe der modernen Pharmakologie wissenschaftlich festzustellen, welche Arzneikombinationen Vorteile und welche Nachteile ihren einzelnen Komponenten gegenüber besitzen.

Vor allem war zu untersuchen, wie sich Arzneien der gleichen Medikamentengruppe bei gleichzeitiger Verwendung gegenseitig in ihren Wirkungen beeinflussen. Wenn man bei einem Patienten, wie das sehr häufig der Fall ist, mehrere Organfunktionen auf einmal zu beeinflussen hat, so kombiniert man ja gewöhnlich und meist auch mit Recht zwei oder drei Arzneien: man gibt z. B. ein Expektorans zusammen mit einem Narkotikum, will aber damit nicht den Effekt der einen Substanz durch die andere erhöhen oder vermindern, sondern man will ganz bewußt nach zwei verschiedenen Seiten hin wirken. Solche heterogene Arzneien können sich allerdings indirekt auch in ihren Wirkungen beeinflussen, aber diese Art Synergismus läßt sich mit den uns zu Gebote stehenden Mitteln nur in den seltensten Fällen sicher beobachten und sozusagen niemals messen. Spricht man heutzutage von dem Synergismus der Arzneien, so versteht man darunter die pharmakologische oder pharmakotherapeutische Leistung, die von zwei resp. mehreren Arzneien vollbracht wird, die nach ungefähr der gleichen Richtung hin wirken, also z. B. den Effekt, der durch zwei Narkotika ausgelöst wird. Auf diese Tatsache, die einem Pharmakologen selbstverständlich sein sollte, muß immer wieder hingewiesen werden, weil bei einer jeden Besprechung vor allem der zu behandelnde Gegenstand klar umschrieben sein muß, und gewollte Mißverständnisse noch mehr zu schaden pflegen als unbeabsichtigte.

Die von mir und meinen Mitarbeitern auf dem Gebiete der Arzneikombinationen vorgenommenen Untersuchungen, die mehr auf der allgemeinen Anschauung erfahrener Ärzte als auf den schon vorhandenen, spärlichen und nahezu unbrauchbaren Experimenten fußten, führten mich zu der Aufstellung eines ersten Kombinationsgesetzes, das im Laufe der weiteren Forschungen einige Abänderungen erlitten hat, und den Tatsachen jetzt wohl in der folgenden Fassung am meisten gerecht wird: Arzneien der gleichen Hauptgruppe (z. B. der Narkotika, der Fettreihe usw.) addieren ihre pharmakologischen Effekte, wenn sie zu der gleichen Untergruppe gehören bzw. denselben Angriffspunkt, d. h. die gleiche Wirkungsweise haben; differieren sie in ihren Angriffspunkten resp. ihrer Wirkungsweise, dann kann durch ihre gleichzeitige Verwendung eine Potenzierung (Verstärkung) der Gesamtwirkung eintreten.

Das „Bürgische Kombinationsgesetz" besteht also, wie ich schon mehrmals betont habe, aus zwei Sätzen, deren einer bestimmt, deren anderer bedingt lautet. Der erste Satz sagt, daß zwei Arzneien mit genau der gleichen Wirkungsweise, z. B. zwei Narkotika der Fettreihe bei gleichzeitiger Einfuhr in den Organismus nur ein Additionsergebnis erzeugen können. Ich kenne keine einzige ernsthafte Ausnahme von dieser Regel, trotzdem es mich nicht wundern könnte, wenn einmal andere Momente als das von mir zuerst und hauptsächlich hervorgehobene sie einmal durchkreuzen würden. Dagegen halte ich es nach den zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre noch nicht für ausgemacht, bis zu welchem Grade der zweite Satz, der aussagt, daß bei gleichzeitiger Verwendung von zwei oder mehr Arzneien derselben Gruppe, die in ihrer Wirkungsart differieren, eine Potenzierung eintritt, zu Recht besteht. In der Mehrzahl der Fälle dürfte er freilich richtig sein.

Die weitaus meisten Untersuchungen haben ich und die anderen Autoren, die sich mit Arzneikombinationen beschäftigt haben, mit Narkotizis vorgenommen.

Das war zwar begreiflich, aber auch bedauerlich, dies letztere um so mehr. als fast alle Versuche an Kaninchen ausgeführt worden sind. Arbeitet man mit Kombinationen von Arzneien aus der Gruppe der Narkotika der Fettreihe, oder auch mit Gemischen der Opiumalkaloide, also mit Kombinationen gleichsinnig wirkender Substanzen, so erhält man allerdings brauchbare Resultate, und die Richtigkeit dieses ersten Teiles meines „Gesetzes“ tritt deutlich zutage, immerhin — aus später zu erwähnenden Gründen — besser bei der erstgenannten als bei der zweiten Gruppe.

Der zweite Teil meines Gesetzes, das man besser eine Regel nennt, läßt sich dagegen an diesem Tier und mit diesen Arzneien schwer beweisen. Die Mangelhaftigkeit der Methode macht sich zu stark bemerkbar. Ich habe schon oft auf sie hingewiesen. Wenn sie aber Storm van Leewen[1]) so beseitigen will, daß er statt auf die Gesamtnarkose auf einen einzelnen Teil derselben, z. B. auf den Kratzreflex abstellt, dann umgeht er gleichzeitig die Hauptfrage. Seine Resultate werden zwar sicherer, aber ihre Gültigkeit beschränkt sich eben auf den „Kratzreflex“. Er hat immerhin mit dieser Methode das additionelle Verhalten der Kombinationen aus der Gruppe der Fettreihe bestätigt, dann aber — vornehmlich am intakten Tiere — festzustellen gesucht, daß auch die Wirkungen von Morphium und einem Narkotikum der Fettreihe sich nur addieren und meine gegenteilige Annahme auf Versuchsfehler zurückzuführen sei. Bevor ich auf seine Einwände, die den zweiten Teil meines Gesetzes in Frage stellen, eintrete, muß ich hier die Resultate einer der zahlreichen Arbeiten meines Institutes besprechen, die in den letzten Jahren ausgeführt aber noch nicht veröffentlicht worden sind, weil ich mit ihnen zurückhalten wollte. Mein Mitarbeiter Tischhauser untersuchte nämlich unter peinlicher Erwägung sämtlicher störender Faktoren, bei vollkommener Ausschaltung des sogenannten individuellen Moments die Wirkung der Morphium-Urethan- und Morphium-Chloralkombinationen mit aller Genauigkeit und kam zu Ergebnissen, die mir einwandfrei scheinen, die aber durchaus gegen die Möglichkeit sprechen, die pharmakotherapeutische Bedeutung solcher Kombinationen nach Kaninchenversuchen begutachten zu können. Die Morphiumwirkung am Kaninchen kann kaum als Narkose angesprochen werden, das Vergiftungsbild ist von dem typisch narkotischen, das z. B. durch Urethan erzeugt wird, ganz verschieden, und bei Verwendung beider Substanzen im gleichen Versuche gehen die Symptome bei der Wirkung nebeneinander her, ohne sich im allgemeinen zu vermischen. Die atmungslähmenden Eigenschaften werden allerdings durch die Kombination deutlich potenziert, über das Verhalten der Schmerzempfindung und des Bewußtseins erhält man aber keine ausreichende Auskunft. Hier läßt sich, wenn man ganz objektiv bleibt, nur sagen, man habe den Eindruck, es liege eine Potenzierung durch Kombination vor. Die Frage, ob die Allgemeinnarkose einem Additionsergebnis entspreche oder nicht, d. h. ob Storm van Leewen oder ob ich recht habe, läßt sich mit solchen Experimenten also einfach nicht entscheiden. Die Methodik läßt uns im Stich, und gestaltet man sie klarer und übersichtlicher, wie das Storm van Leewen in gewiß recht sinnreich erfundenen Experimenten getan hat, so hat man kein richtiges Narkosebild mehr vor sich und darf daher erst recht keine für die Therapie gültigen Schlüsse

[1]) Siehe u. a. Die Naturwissenschaften. H. 48. 1920.

ziehen. Wir haben schon erwähnt, daß Kaninchen für die Feststellung der Stärke von Morphiumwirkungen kein geeignetes Objekt darstellen; an Fröschen dagegen tritt der potenzierte Effekt eines Urethan-Morphiumgemisches oder allgemeiner gesagt der Kombination eines der Narkotika der Fettreihe [1]) mit einem Opiumalkaloide deutlich und meßbar zutage, und allen klinischen Erfahrungen nach scheint er beim Menschen ebenfalls vorhanden zu sein. Ganz außer jeder Frage steht dann die stark über das Additionsergebnis hinausgehende potenzierte Wirkung der Kombinationen von Skopolamin mit irgendeinem anderen Narkotikum, sei es nun ein eigentliches oder ein Opiumalkaloid. Ich habe die nach dieser Richtung hin in meinem Institute ausgeführten Untersuchungen in der letzten Zeit sämtlich nachprüfen und ergänzen lassen, und die Resultate waren ganz eindeutige und entsprachen in allen wesentlichen Punkten den früher gewonnenen. Die gewöhnlichen Untersuchungsmethoden sind bei Verwendung von Skopolamin schon deshalb ausreichend, weil diese Substanz an und für sich bei Kaninchen keine, bei Fröschen nur eine schwache Narkose ausübt, die narkotischen Effekte anderer Körper dagegen stark erhöht. Wir verfügen im ganzen, wenn wir von therapeutisch unwichtigen Substanzen absehen, über die folgenden Narkotikagruppen:

1. Narkotika der Fettreihe, von mir „eigentliche Narkotika" genannt.
2. Opiumalkaloide.
3. Skopolamin.
4. Cannabis indica.
5. Brom.
6. Magnesiumsalze.

Die Wirkungen der Gruppen 1, 2, 3 und 5 sind unter sich deutlich zu scheiden, die von 1 und 2 namentlich wegen ihres gegensätzlichen Effektes auf das Rückenmark, die von 3 wegen ihrer starken Lokalisation in den Motilitätszentren, die von 5 hauptsächlich auf Grund ihrer klinischen Besonderheiten. Andererseits ist es schwer zu sagen, welche Teile des Zentralnervensystems dem Einflusse der Cannabis indica vorwiegend unterliegen, und die Magnesiumsalze wirken auf alle Nervenelemente, zentrale und periphere, so stark, daß sie voraussichtlich mit allen anderen Gruppen gewisse Angriffspunkte gemeinsam haben. Es kann daher, was speziell die untersuchten Kombinationen der letzten Gruppe (Magnesium) betrifft, eigentlich nicht wundern, daß die erhaltenen Ergebnisse widersprechend lauten. Sie können über die Richtigkeit der von mir aufgestellten Regel überhaupt nichts aussagen.

Die Cannabis indica ist im Experiment schwer zu prüfen, ein gutes Ausgangsmaterial ist selten erhältlich, die wirksamen Substanzen sind nicht wasserlöslich, die Versuchstiere reagieren ohne Ausnahme schlecht. Ich möchte daher auf die mit ihr ausgeführten Kombinationsversuche [2]), bei denen ja das Quantitative der Wirkung festgestellt werden muß, keinen großen Wert legen, obwohl die bis dahin vorliegenden Resultate für die Richtigkeit meiner Regel sprechen. Ähnliches gilt auch für die Bromkombinationen. Januschke [3]) hat freilich den Narkotikumcharakter dieses Körpers auch im Experimente beweisen können

[1]) Die ich lieber „eigentliche" Narkotika nenne.
[2]) Gisel: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 18. H. 1.
[3]) Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin. Bd. 8, S. 7.

und Hedwig Klammer[1]) hat die potenzierte Wirkung der Kombinationen von Brom mit einem anderen Narkotikum wahrscheinlich gemacht; dennoch bleibt es vorderhand schwer, mit dieser Substanz sichere quantitative Narkoseversuche auszuführen.

Wenn man einen allgemeinen Schluß aus dem Gesagten ziehen will, so lautet er: Kombinationen von narkotischen Arzneien verschiedener Gruppen haben bis dahin, soweit sie sich gut untersuchen ließen, potenzierte Gesamteffekte gezeigt, einige Gruppen lassen sich indessen zu solchen Experimenten überhaupt nicht verwenden.

Wir haben anfangs erwähnt, daß der erste Teil meiner Regel, der den gleichsinnig wirkenden Arzneien bei Kombination einen einfachen Additionswert zuschreibt, als gesichert zu betrachten sei, während der zweite Teil, den wir soeben für die Narkotika besprochen haben, eher Ausnahmen erleiden dürfte. Nun gehören zu den gleichsinnig wirkenden Narkotika meines Erachtens auch die Opiumalkaloide, die daher bei Kombination folgerichtig Additionsergebnisse liefern sollten. Verschiedene Mißverständnisse, aber auch die kaum zu entwirrende Fabrikreklame der gegenwärtigen Zeit haben eine objektive Beurteilung der auf diesem Gebiete gewonnenen Resultate sehr erschwert. Nachdem Zeelen[2]) den einfachen Additionswert einer großen Reihe von Opiumalkaloidkombinationen durch Versuche am Kaninchen dargetan hatte, suchte zunächst v. Issekutz[3]) das Gegenteil zu beweisen, indem er nicht die narkotische Kraft, sondern die tödliche Dosis als Vergleichsmoment benutzte und dabei Resultate erhielt, die auf eine Wirkungspotenzierung bei Kombinationen von Alkaloiden der Phenanthren- mit solchen der Isochinolinreihe schließen ließ. Er betrachtete diese Ergebnisse an sich nicht als eine Widerlegung der von mir aufgestellten Regel, und ebenso glaubten Popper[4]) und Pal[5]), welche die gleichen Alkaloidreihen in ihrer Wirkung auf den Darm untersucht haben, daß der Nachweis einer potenzierten Kraft von Kombinationen aus diesen zwei Reihen eigentlich meinen Anschauungen besser entsprechen müßte als die von Zeelen erhaltenen Ergebnisse. Ich habe es zwar schon oft gesagt, es ist aber leider immer noch notwendig zu betonen, daß meine Regel nicht auf eine chemische, sondern auf eine pharmakologische Gleichheit bzw. Ungleichheit der Arzneien abstellt. Zwei Medikamente können chemisch sehr ähnlich und pharmakologisch sehr verschieden sein — und umgekehrt; meine Regel spricht aber von der Wirkungsart und nicht von der Beschaffenheit der Substanzen. Es ist z. B. beinahe unerträglich immer noch zu lesen, dem von mir aufgestellten Gesetze nach müßte bei Kombination eines Magnesiumsalzes mit einem eigentlichen Narkotikum wegen der chemischen Verschiedenheit notwendigerweise eine Potenzierung des Effektes eintreten. Chloroform, Äther, Urethan und Veronal sind chemisch doch auch nicht gleichartig, gehören aber alle in die gleiche Gruppe. Die Alkaloide der Opiumreihe, die den Phenanthrenring besitzen, sind pharmakologisch — wenigstens soweit es sich um die zentrallähmende Wirkung handelt — nicht von den

[1]) Zeitschr. f. d. ges. Med. Bd. 1.
[2]) Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 8, S. 586.
[3]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 125, S. 415; ebenda Bd. 8, S. 586.
[4]) Wiener med. Wochenschr. 17, 1913.
[5]) Dtsch. med. Wochenschr. 7, 28. 1917.

Gliedern der Isochinolinreihe zu unterscheiden. Bekanntlich zeichnen sich diese Substanzen (Opiumalkaloide) durch zwei wesentliche zentrale Eigenschaften aus, eine vom Großhirn absteigende lähmende und eine vom Rückenmark aufsteigende erregende. Die erstere ist beim Morphium am meisten ausgeprägt, die letztere beim Thebain; beide Alkaloide gehören aber in die Phenanthrenreihe. Das zur Isochinolinreihe zählende Papaverin steht dem Morphium dagegen relativ nahe. Nach v. Schroeders Untersuchungen kommen die beiden genannten Wirkungen jedem Opiumalkaloide zu, bei dem einen ist aber die eine, bei dem andern, die andere mehr ausgesprochen. Auch in ihrem Einflusse auf die Darmperistaltik scheinen sich die beiden Gruppen nicht prinzipiell zu unterscheiden (Uhlmann)[1]. Schließlich sei noch erwähnt, daß der chemische Unterschied zwischen der Phenanthren- und der Isochinolinreihe nicht ein so tiefgreifender ist, wie man ihn im allgemeinen darzustellen beliebt. Es ist aber auch unrichtig, von der Allgemeintoxizität der Opiumalkaloide auszugehen — die man an der tödlichen Dosis mißt —, wenn man die Frage, ob bei ihrer Kombination Potenzierung eintritt oder nicht, beantworten will. Denn, wenn wir auch annehmen können, daß diese Substanzen sehr ähnliche narkotische Wirkungen haben, wissen wir doch gar nicht, ob sie in ihren allgemeintoxischen Eigenschaften einander gleich sind. Es berührt unter anderem etwas komisch, wenn man den Kombinationen verschiedener Opiumalkaloide einen potenzierten Gesamteffekt zuschreibt, ihre lähmende Wirkung auf das Respirationszentrum als geringer, die Allgemeintoxizität dagegen als erhöht bezeichnet und dabei behauptet, diese Substanzen seien nur wegen der durch sie hervorgerufenen Atmungslähmung gefährlich. Alles das kann nicht gleichzeitig richtig sein.

Wir wollen die recht divergierenden Angaben über die Narkosekraft von kombinierten Opiumalkaloiden bei verschiedenen Tieren hier nicht noch einmal besprechen, da es meines Erachtens nahezu unmöglich ist, ganz sichere Vergleichsresultate über die Größe und die Dauer von Narkosen mit Opiaten zu erhalten. Wesentlich kann aber die durch solche Kombinationen erzielte Potenzierung keinesfalls sein, das zeigen am anschaulichsten die in der menschlichen Therapie verwendeten Dosen. Man gibt z. B. von Pantopon 0,02 als gewöhnliche Dosis, diese enthält aber genau 0,01 Morphium, also ebenfalls die gebräuchliche Menge. Man kann nun freilich entgegnen, man verwende von Pantopon gelegentlich auch nur die Hälfte und zwar mit Erfolg, aber das gilt auch vom Morphium. Ähnliches ließe sich über die meisten anderen Opiumkombinationspräparate sagen, ich habe das Pantopon nur als das Urbild dieser Substanzen herausgegriffen. Man könnte den Spieß mit Recht auch einmal umdrehen und bemerken, es sei nicht schwer, ein Morphiumersatzmittel zu empfehlen, wenn man dafür sorgt, daß es in einer Menge gegeben wird, welche die bis dahin in der Praxis gebräuchliche Morphiumdosis einschließt. Doch möchte ich mit diesen Bemerkungen die zu einem Opiumproblem aufgebauschte Frage nach der besonderen Stellung des Opiums dem Morphium gegenüber nicht etwa beantwortet haben. Ich werde auf sie noch zurückkommen müssen. Jedenfalls steht aber die von einzelnen Autoren bis in die neueste Zeit hinein kritiklos nachgeschriebene Behauptung, die Opiumalkaloide zeigten bei Kombination

[1]) Zeitschr. f. exp. Pathol. u Therapie. Bd. 21. H. 1.

einen potenzierten Effekt, auf recht schwachen Füßen [1]). Die ausgedehnten Erfahrungen der Praxis sprechen durchaus für meine Auffassung. Die kombinierten Opiate wirken häufig wegen der anderen in ihnen noch enthaltenen Alkaloide erregender als eine entsprechende Morphiumdosis, einzig das Narkophin macht hierin eine Ausnahme, da es außer dem Morphium nur noch das harmlose Narkotin enthält. Um nicht mißverstanden zu werden, will ich noch beifügen, daß ich in diesem Abschnitte meiner Abhandlung nur die Frage Potenzierung oder Addition, nicht aber die therapeutische Brauchbarkeit und Bedeutung der kombinierten Opiate besprochen habe.

Für die Erkenntnis der Richtigkeit meiner Kombinationsregel war es, wie erwähnt, nicht gerade von Vorteil, daß sie zunächst und vornehmlich an narkotischen Arzneien gefunden und geprüft worden ist. Schon auf dem Gebiete der Diuretika ist sie mit sichereren Methoden klarer und einfacher zu erkennen. Schlosser [2]) fand den diuretischen Gesamteffekt deutlich gesteigert, wenn er Purine (Theophyllin, Koffein usw.), mit salinischen Diuretizis kombinierte, einfach addiert dagegen bei gleichzeitiger Einfuhr verschiedener Xanthinderivate. Daß bei Kombination mehrerer salinischer Diuretika eine glatte Wirkungsaddition statthat, war schon vor ihm festgestellt worden. In weiteren Untersuchungen meines Institutes erwies sich auch die harntreibende Kraft einer Kombination von Cannabis indica mit anderen diuretischen Arzneien als potenziert (Keller) [3]). Es ist nicht auf allen Gebieten der Pharmakologie leicht, Substanzen mit sicher verschiedenem Angriffspunkte aufzutreiben. So sind u. a. die Ergebnisse Kochmanns [4]) (sowie auch die von v. Issekutz) über die Lokalanästhesiekombinationen für die gestellte Hauptfrage irrelevant, weil die Gleichheit bzw. Ungleichheit der pharmakologischen Wirkung der von ihm verwendeten Substanzen keineswegs feststeht (siehe u. a. die Arbeit von Schmidt [5]) über den gleichen Gegenstand). Verschiedene Angriffspunkte haben dagegen mit Sicherheit die parasympathisch erregenden Stoffe Alkaloide Pilokarpin und Physostigmin. Man darf das annehmen, weil die erstgenannte Substanz direkt erregt, während die zweite nur die Erregbarkeit steigert. Bei einer Kombination dieser beiden Substanzen konstatierten sowohl Moldowskaja [6]) wie später Holzer [7]) deutliche Potenzierung des Gesamteffektes am Darm. Auf der ophthalmologischen Klinik von Prof. Siegrist [8]) wurde dann das gleiche auch für die pupillenverengernde Wirkung dieser Alkaloide nachgewiesen. Ebenso gelang es ihm, die gesteigerte mydriatische Kraft einer Mischung von Atropin und Kokain zu zeigen; Atropin hat aber ganz sicher einen anderen pharmakologischen Angriffspunkt wie Kokain, da es die parasympathische Nervenversorgung des Auges lähmt, während Kokain durch Erregung des Sympathikus pupillenerweiternd wirkt. Ich möchte noch beifügen,

[1]) Daß man den auf das durchaus subjektive Moment der Schmerzempfindung abstellenden Versuchen Machts so viel Wert zuschreibt, ist schwer verständlich.

[2]) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 1, Heft 6.

[3]) Dissert. Bern 1918.

[4]) Dtsch. med. Wochenschr. 1912.

[5]) Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 14.

[6]) Ebenda Bd. 18, S. 81.

[7]) Dissert. Bern 1922.

[8]) unveröffentlicht.

daß Kosakae[1]) vornehmlich mit Plazentarextrakt und Pituitrin, die den Uterus in deutlich verschiedener Weise beeinflussen, ganz enorme Wirkungspotenzierungen erhalten hat, und daß Lenz[2]) mit herzlähmenden Mitteln, die ungleichen Angriffspunkt haben, Resultate erhielt, die aus meiner Regel am besten zu erklären sind. Ich könnte noch eine große Reihe anderer Arbeiten mit ähnlichen Ergebnissen anführen, will aber, um nicht zu lang zu werden, nur noch die Untersuchungen Tsusukis[3]) hervorheben, der mit Kombinationen von Trypanosomenmitteln um so stärkere Effekte erzielte, je heterogener sie zu wirken schienen, und schließlich bemerken, daß die therapeutische Überlegenheit der jetzt fast allgemein üblichen Syphilistherapie mit Quecksilber und Salvarsan zusammen am einfachsten mit meinem Kombinationsgesetze zu begründen ist. Eine große Reihe von im Handel befindlichen Präparaten (Kodeonal, Didial, Somnazetin, Chineonal, Antispasmin, Erystyptikum usw.) verdanken ihre Entstehung den von mir vertretenen Ideen, dies ist auch dann der Fall, wenn der Autor wie z. B. Brunschweiler[4]) mein Gesetz als Stütze zu seinen Ausführungen benutzt und erwähnt, ohne dabei meinen Namen zu nennen. Selbst die erklärten Gegner nehmen die von mir aufgestellte Regel als notwendig gewordenen Ausgangspunkt zu ihren Kombinationsuntersuchungen und niemand erwartet mehr einen potenzierten Affekt in Gemischen von gleichsinnig wirkenden Arzneien. Ich kenne da nur eine einzige Ausnahme, die potenzierte Wirkung von Morphium und Kodein auf die Darmperistaltik nämlich, sie ist aber von fraglicher Sicherheit.

Immerhin erscheint es notwendig, hier einige wesentliche Einschränkungen an der von mir aufgestellten Regel vorzunehmen. Vor allem muß einem jeden pharmakologisch denkenden Arzte klar sein, daß ein solcher Satz nur innerhalb bestimmter Dosengrenzen maßgebend sein kann. Es gibt unterschwellige, mithin unwirksame Mengen und die Stärke des Effektes nimmt bei einzeln gegebenen Arzneien nicht immer proportional der verabreichten Dosis zu. Durch eine mehr oder minder bestimmte Menge entsteht ferner das Maximum der Wirkung; gibt man mehr, so kann die letztere sogar in ihr Gegenteil umschlagen. Ich habe auf diese Verhältnisse zuerst hingewiesen und Storm van Leewen[5]) hat dann noch im besonderen auf den verschiedenen Verlauf der Kurven aufmerksam gemacht, die man erhält, wenn man die gegebene Dosis auf die Abszisse, die beobachteten Wirkungen auf die Ordinate eines Koordinatensystems aufträgt. Die Morphiumwirkungen z. B. steigen rascher an als die verabreichten Dosen, während bei den eigentlichen Narkotizis Menge und ausgelöster Effekt im allgemeinen und bis zu einer bestimmten Grenze, der letalen Dosis nämlich, miteinander Schritt halten. Umfangreiche Untersuchungen auf meinem Institute, die bis dahin nicht veröffentlicht worden sind, haben dieselben Resultate ergeben. Ich möchte immerhin beifügen, daß sich das Quantitative der Morphiumwirkung relativ schlecht feststellen läßt. Beachtet man all diese Verhältnisse nicht, so kann man sich leicht groben Täuschungen hingeben. Die von mir aufgestellte Regel ist daher nur

[1]) Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 85.
[2]) Schweiz. med. Wochenschr. 1921.
[3]) Zeitschr. f. Hyg. Bd. 68, S. 364.
[4]) Schweiz. med. Wochenschr. 1921. S. 324.
[5]) a. a. O.

innerhalb gewisser Grenzen, die allerdings die wesentlichen therapeutischen Dosen einschließen, richtig.

Sie gilt auch nur für Gemische und nicht für sogenannte Kombinationspräparate, die aus zwei Substanzen zu einem neuen chemischen Individuum verschmolzen worden sind — wenigstens nicht unbedingt. Es ist ja möglich, daß ein solcher neuentstandener Körper im menschlichen Organismus wieder in seine beiden Komponenten zerfällt, also wieder ein Gemisch wird, es ist aber auch denkbar, daß er als Ganzes resorbiert wird und dann besondere pharmakologische Eigenschaften besitzt. Die chemischen Fabriken lieben es allerdings, ein Kombinationspräparat so herzustellen, daß sie die zwei Mittel, die vereinigt wirken sollen, zusammenschweißen; denn eine Mischung allein ist kaum patentierbar. Sie sind aber häufig genötigt, der Verbindung nachträglich noch eine von den beiden Komponenten beizumengen, weil die zwei Teile, aus denen das neue Präparat entstanden ist, gar zu ungleiche Toxizität besitzen. Beispiele: Kodeonal, Didial; Kodein bzw. Dionin ist viel giftiger als Veronal bzw. Dial. Stellt man daher aus Kodein + Veronal bzw. Dionin + Dial einen einheitlichen Körper her, so darf man ihn nur in kleinen, dem Alkaloid angepaßten Dosen geben, verabreicht mithin zu wenig von der schwächeren Komponente. Dementsprechend wurde in diesen beiden Fällen noch etwas Veronal bzw. Dial zugemischt. Die so sehr beliebt gewordenen Kombinationspräparate des Handels sollten eigentlich zum größeren Teile überflüssig sein, da der Arzt die zu ihrer Darstellung verwendeten Substanzen durch sein Rezept mischen kann. Die ärztliche Verschreibekunst steht aber gegenwärtig auf einer so betrübend niedrigen Stufe, daß die Fabriken sich dieses Gebietes der Arzneiverordnung mit Recht bemächtigt haben. In einzelnen Fällen bringen sie zudem die Kombination in eine gefällige und gleichzeitig zweckmäßige Form, die der Apotheker nicht herstellen könnte. Riesser nennt die Vorliebe der Firmen, gestützt auf mein Kombinationsgesetz, neue Präparate herauszugeben, den schlimmsten Unfug auf dem modernen Arzneimarkte, wobei er allerdings zugibt, daß ich daran keine direkte Schuld trage. Ich betrachte es immerhin für viel schädlicher, unwirksame oder sogar bedrohliche Medikamente in den Handel zu bringen und zu empfehlen als Kombinationen von bekannten zweckmäßigen Arzneien, und ich halte es für viel schwieriger und verdienstlicher, eine gute neue Mischung zu „erfinden“ als z. B. ein neues Opium- oder Digitalispräparat.

Die von mir aufgestellte Kombinationsregel soll, wie ich schon oft zu sagen Gelegenheit nahm, im wesentlichen eine Richtschnur für das therapeutische Handeln abgeben. Wenn Winterstein[1]) in seinem Buche über die Narkose meinen Satz als Regel gelten läßt, aber als Gesetz verwirft und dann schreibt: „Diese Regel mag als Leitmotiv für die Auswahl neuer Arzneikombinationen immerhin von Nutzen sein, eine größere theoretische Bedeutung wird man ihm (sic!) kaum zusprechen können,“ so antworte ich nur, daß mir die praktische Seite meiner Untersuchungen mehr gilt als alles andere. Um meinen Standpunkt hier einmal den Wintersteinschen und den Bemerkungen anderer gegenüber scharf zum Ausdruck zu bringen, setze ich ihnen den Satz entgegen: „Die Digitalisforschungen der letzten

[1]) Winterstein: Die Narkose. Berlin: Julius Springer 1921.

Jahrzehnte sind theoretisch gewiß von eminenter Bedeutung, haben aber die Digitalistherapie um keinen wesentlichen Schritt vorwärts gebracht." Die Pharmakologie verliert aber ihre Existenzberechtigung, wenn sie die Therapie nicht zu fördern weiß. — Im Grunde sollten allerdings Praxis und Theorie einig gehen, das ist aber nicht zu erreichen, wenn man mit der Theorie Dinge zu erfassen sucht, die sich nun einmal unseren gegenwärtigen Erkenntnismöglichkeiten entziehen. Der Satz Schmiedebergs, es werde eher denkbar sein, den Grund, warum der eine Körper grünes, der andere rotes Licht zurückstrahlt, zu erkennen als die letzte Ursache der Arzneiwirkungen, hat eben immer noch seine Gültigkeit. Gerade die vielen so hervorragend unfruchtbaren Narkosetheorien — ich nehme hier die Lipoidlehre aus — sind ein wunderbares Beispiel für die tiefe Einsicht des bedeutenden Pharmakologen. Ich weiß sehr wohl, daß auch diese Art der wissenschaftlichen Forschung notwendig ist und sei es auch nur, um einer späteren Zeit, die von den orientalischen Weisen gelernt haben wird, mehr nach dem „wie" als nach dem letzten „warum" zu fragen, als abschreckendes Beispiel zu dienen; man hat aber nicht nur das Recht, sondern auch die Pflicht, den gar zu theoretischen Begutachtern praktischer Erfolge einmal seinerseits vor Augen zu führen, wieviel die reine Theorie zum Wohle der Menschheit beiträgt. Es ist in dieser Hinsicht auch sehr instruktiv zu sehen, wie eintönig additiv alle Kombinationswirkungen ohne Ausnahme erscheinen, wenn man sie an Hand der gegenwärtig so beliebten chemisch-physikalischen Methoden prüft; also z. B. an der Kapillaraktivität oder an Kolloidreaktionen. Man denkt leider wenig daran, wie sinnlos es im Grunde ist, solchen an sich ganz interessanten Experimenten eine für biologische Verhältnisse maßgebende Bedeutung zuzuschreiben. Schon die Tatsache, daß sich z. B. die Kapillaraktivität von narkotischen Substanzen erst in Konzentrationen zu äußern pflegt, die im tierischen und menschlichen Organismus „mehr als nur den Tod" bedingen würden, sollte einen dem Mechanismus nicht ganz verfallenen Gelehrten stutzig machen. Es ist schon schlimm genug, daß man an niederen und niedersten Lebewesen gewonnene Resultate immerzu auf den Menschen überträgt. Ich habe mich in meiner Rektoratsrede über die Arzneigemische [1]) energisch gegen den wissenschaftlichen Unfug, Lähmungen einzelliger Wesen durch irgendwelche Substanzen als Narkosen anzusprechen und dabei u. a. die Frage allen Ernstes zu erörtern, ob das Antipyrin bei solchen Tieren eventuell auch eine temperaturherabsetzende Wirkung habe, gewendet und bin dafür von Winterstein [2]) als Pharmakologe, dem das physiologische Denken mangelt, gekennzeichnet worden. In den vorliegenden Fragen hat man aber, selbst wenn einem eine gewisse Einsicht in die moderne Physiologie nicht abgeht, pharmakologisch zu urteilen; denn die Erforschung von Arznei- und Giftwirkungen ist eine Aufgabe der Pharmakologen und nicht der Physiologen. Daß sich übrigens die Wirkungen der eigentlichen Narkotika auch bei einzelligen Lebewesen glatt addieren, hat Kissa [3]) unwiderleglich bewiesen. Gegen andere Narkotikagruppen sind diese Organismen nahezu unempfindlich und eignen sich daher sowieso nicht zur weiteren Erforschung des besprochenen Gebietes.

---

[1]) Bei Drechsel, Bern 1914.
[2]) a. a. O., S. 9. Anm.
[3]) Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 16.

Nach der Auffassung von **Roud** (siehe die Naturforschernummer der Dtsch. med. Wochenschr. 1922) darf ein Gesetz keine Ausnahmen erleiden, wohl aber eine Regel. Will man diese strenge Definition gelten lassen, dann gibt es wohl in der Biologie wenig Gesetze. Da ich aber meine Auffassungen über die Arzneikombinationen selbst eine Regel nenne, dürfen Ausnahmen von derselben nicht wundern und, wenn sie nicht gar zu häufig sind, nicht als Widerlegung gelten. Ich habe an anderer Stelle erklärt, daß ich von den verschiedenen Momenten, welche die Wirkungen von Arzneigemischen beherrschen, nur das eine — allerdings wesentliche — erkannt zu haben glaube und daher nicht erstaunt sein könne, wenn es relativ oft von anderen Einflüssen durchkreuzt würde. So können z. B. zwei gleichzeitig zur Wirkung gelangende Stoffe sich zu einem neuen Körper vereinigen; die eine Substanz kann die Löslichkeit der anderen in dem gemeinsamen Medium beeinflussen und ihren Verteilungsmodus damit verändern [Fühner[1]), Storm van Leewen[2]), Mansfeld[3]) u. a.]; sie kann als Sensibilisator funktionieren und damit die Zelle bzw. ihre Umhüllung aufnahmefähiger für die andere machen usw. Alle diese Möglichkeiten, denen noch verschiedene weitere beigefügt werden könnten, schließen gleichzeitig ebensoviele Versuche ein, für die beobachteten Abweichungen der Kombinationswirkungen von dem erwarteten Additionsergebnis eine Erklärung abzugeben. Ich selber habe für die von mir aufgefundene Regel die Hypothese aufgestellt, daß zwei Substanzen mit zwei verschiedenen Angriffspunkten, mögen diese nun in den gleichen oder in anderen Zellgruppen liegen, in größerer Menge eindringen können als die doppelte Menge der einen Arznei. Ich schloß das aus der ebenfalls von mir ermittelten Tatsache[4]), daß eine Dosis von ein und derselben Substanz beträchtlich stärker wirkt, wenn sie in zwei kurz aufeinanderfolgenden Teildosen, als wenn sie auf einmal gegeben wird. Diese auch von anderer Seite bestätigte Eigentümlichkeit, die ich Potenzierung durch das Nacheinander der Einzelwirkungen nannte, dürfte die therapeutische Überlegenheit verschiedener Drogen ihren rein dargestellten Prinzipien gegenüber teilweise erklären, sie gilt aber nicht etwa für sämtliche Arzneien, z. B. nicht für das Atropin, wohl aber für die meisten Narkotika. In der neueren Zeit hat sie **Januschke**[5]) mit Erfolg für die Bromtherapie angewendet, bei der man die Intervalle, in denen die Einzeldosen verabreicht werden müssen, offenbar recht groß wählen darf, da das Brom ungewöhnlich lange vom Organismus zurückgehalten wird. Dieses Nacheinander der Einzelwirkungen kann natürlich auch bei gleichsinnig wirkenden Substanzen eine Potenzierung des Gesamteffektes bedingen. Ich erklärte diese Erscheinung mit der Annahme einer größeren Zeit, die den reagierenden Zellen durch die Verteilung der Dose zur Verfügung steht, um sich mit der Arznei zu beladen

---

[1]) Siehe u. a. Münch. med. Wochenschr. Bd. 58, S. 178. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 29.

[2]) a. a. O.

[3]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 116, S. 444. 1915.

[4]) a. a. O.

[5]) a. a. O.

bzw. sie zu lösen usw., und ich übertrug dann diese Anschauung auch auf die Erscheinung der Potenzierung, die bei gleichzeitig gegebenen Arzneien mit verschiedenem Angriffspunkte beobachtet werden; denn auch in diesem Falle kann, weil zwei Reaktionen gleichzeitig verlaufen, von den reagierenden Zellen in der Zeiteinheit mehr aufgenommen werden. Selbstverständlich hat diese Erklärung hypothetischen Charakter und wird lediglich durch die experimentellen Grundlagen meiner Kombinationsregel gehalten. Sie soll nur zu einem leichteren Verständnis der letzteren dienen, und ich bezweifle überhaupt, daß man die letzten Ursachen eines additiven bzw. potenzierten Kombinationseffektes aufdecken kann, bevor man die letzten Gründe des durch ihre Komponenten hervorgerufenen pharmakologischen Geschehens erkannt haben wird. Mansfelds[1]) Versuche, die beweisen sollen, daß die potenzierte Eigenschaft verschiedener Narkotikagemenge (Magnesium-Urethan, Chloralhydrat-Äther, Morphium-Äther) auf der Eigentümlichkeit der einen Komponente, die andere besser in die Erfolgsorgane eindringen zu lassen, also ihre Verteilung im Körper zu verändern, beruhe, scheinen mir in erster Linie methodisch zu kompliziert, um die gezogenen Schlüsse ganz zu rechtfertigen. Er hob die Wirkung der einen Substanz auf (z. B. die des Magnesiums durch Kalziumchloridinjektionen) und glaubte dann zeigen zu können, daß die Wirkung der anderen (in diesem Falle die des Urethans), da sie durch das Magnesium in die Gehirnzellen hineingedrängt worden war, noch stärker sei als man der gegebenen Menge nach annehmen sollte. Abgesehen von der erwähnten methodischen Schwierigkeit, die mir fast unüberwindlich scheint, lassen die erhaltenen Resultate auch andere Deutungen zu; die Gehirnzellen können z. B. von der Kombination so stark gelähmt sein, daß die kleine zurückgebliebene Urethanmenge genügt, um die Narkose noch eine Zeitlang aufrecht zu erhalten.

Es liegt in meiner Denkungsweise, solchen Erklärungsversuchen — auch meinen eigenen — keinen großen realen Wert beizumessen, da meines Erachtens alle ohne Ausnahme falsch sein müssen und nur zur Erleichterung des Verständnisses dienen sollen. Wichtiger scheint mir die Betrachtung der Tatsachen selbst.

Zu den besprochenen zwei Momenten, die eine Wirkungspotenzierung von Medikamenten durch Kombination hervorrufen können, und die also 1. in der Verschiedenheit des pharmakologischen Angriffspunktes, 2. in dem relativ raschen Nacheinander der Einzeleffekte beruhen (der erste darf, wenn der zweite kommt, noch nicht ganz abgeklungen sein), gesellen sich ferner einige in ihrer Bedeutung schwer zu erfassende Umstände, die das Gesamtresultat eines Arzneigemisches ebenfalls beeinflussen können.

Wenn der Fall immer so liegen würde, daß zwei an und für sich wirksame Arzneimengen sich bei gleichzeitiger Einverleibung addieren oder potenzieren, wären die vorliegenden Verhältnisse viel einfacher zu beurteilen als sie es in Wirklichkeit sind. Häufig genug verstärkt aber eine an und für sich unwirksame (unterschwellige, ja sogar verschwindend kleine) Dose des einen Medikamentes den Effekt der wirksamen Dosis einer anderen Arznei außerordentlich. Ich habe diese Eigentümlichkeit in der Gruppe

[1]) a. a. O.

der Diuretika, der Narkotika, der parasympathisch erregenden Stoffe und der Uterusmittel beobachtet, und die sehr interessanten und praktisch bedeutsamen Beobachtungen Kolles, der mit an und für sich unwirksamen Quecksilbermengen die heilende Kraft von Salvarsan und anderen chemo-therapeutischen Arsenverbindungen bei syphilitisch gemachten Kaninchen mächtig fördern konnte, stellt einen wichtigen Teilfall dieser Erfahrung dar. Auf eine Erklärung dieser eigentümlichen Verhältnisse muß vorderhand verzichtet werden; sie scheinen gewöhnlich bei verschiedenem Angriffspunkte der Einzelkomponenten oder bei nicht ganz gleichzeitiger Wirkung derselben vorzukommen, doch kann ich das nicht mit voller Sicherheit behaupten. Jedenfalls würde es mich nicht wundern, wenn dieser Spezialfall sich allmählich zu der wichtigsten Tatsache auf dem Gebiete der Arzneikombinationen auswachsen würde. Er erklärt vielleicht auch wieder etwas von der besonders hohen Wirkung einzelner Drogen den aus ihnen dargestellten, reinen Substanzen gegenüber. Die kleine Menge Digitoxin im Digitalisinfus kann in Verbindung mit den anderen in ihm enthaltenen Stoffen aus diesem Grunde von therapeutischer Bedeutung sein. Die Tatsache, daß kleinste Arzneimengen, die an und für sich keinen Einfluß auf den Organismus ausüben, die Wirksamkeit anderer Stoffe stark vermehren können, wirft auch ein Streiflicht auf die Frage des Unterschiedes zwischen natürlichen und künstlichen Mineralwässern. Die ersteren sind bekanntlich sehr kompliziert zusammengesetzt, sie enthalten eine ganze Reihe von Elementen in kleinster Quantität, denen man keine Bedeutung für das pharmakologische Geschehen zuzumessen und die man daher in den Imitationen wegzulassen pflegt. Die gegebenen Ausführungen zeigen aber, daß ihnen wahrscheinlich doch ein therapeutischer Wert innewohnt, vielleicht sogar ein großer.

Ich möchte hier noch beifügen, daß die Kombination von zwei an und für sich unwirksamen Mengen zweier verschiedener Arzneien nach den bisherigen Erfahrungen niemals einen pharmakologischen Effekt ausübt, die eine der beiden Dosen muß für sich allein schon wirksam sein.

Wir haben bis dahin nur von der Kombination von zwei Arzneien geredet. Da das Studium dieses denkbar einfachsten Falles schon so viele Möglichkeiten gezeigt und Anlaß zu so zahlreichen Kontroversen gegeben hat, erscheint es etwas verfrüht, die Wirkung der Kombinationen von noch mehr Arzneien zu besprechen. So weit darüber schon Untersuchungen gemacht worden sind, hat sich als Hauptresultat ergeben, daß die bei Verwendung von Gemischen aus Arzneien, die verschiedene pharmakologische Angriffspunkte haben, beobachtete Potenzierung des Effektes nicht etwa mit der Zahl der Komponenten zunimmt. Eine Kombination, die z. B. zwei Glieder enthält, wird also durch Hinzufügung eines dritten Gliedes nicht weiter in ihrer Wirkung potenziert, zum mindesten nicht erheblich.

Mit der Beantwortung der Frage „Verstärkung oder Addition?" wird übrigens nur ein Teil der für die Therapie wesentlichen Kombinationswirkungen erkannt sein. Gleichzeitig gegebene Arzneien können unter Umständen auch eine Reaktion des Erfolgsorganes hervorrufen, die weder als vermehrt noch als vermindert, sondern als andersartig zu bezeichnen ist. v. Traczewski und ich[1])

[1]) Biochem. Zeitschr. Bd. 98, S. 256. 1919.

fanden z. B. solche Verhältnisse bei der Wirkung kombinierter Organextrakte auf das Herz, und wenn man die Narkose des Großhirns besser analysieren könnte, würde man Veränderungen des Narkosecharakters bei Verwendung von Kombinationen wohl auch begegnen. Die Frage nach dem Verhalten von Arzneikombinationen hat also kurz gesagt nicht nur eine quantitative, sondern auch eine qualitative Seite und die erstgenannte ist weniger leicht erforschbar als die zweite.

Es ist ferner von hoher praktischer Bedeutung, ob bei Kombination mehrerer Arzneien mit den therapeutischen auch die toxischen Eigenschaften addiert oder potenziert werden. Am zweckmäßigsten ist es jedenfalls, wenn man in der ärztlichen Praxis nach dem Vorschlage von Ehrlich Medikamente kombiniert, die eine total verschiedene Toxizität besitzen, eine Giftigkeit also, die nicht etwa das gleiche Organ an verschiedenen Stellen bzw. Angriffspunkten, sondern verschiedene Organe anfaßt, wie das u. a. bei den trypanosomentötenden Substanzgruppen zum Teil der Fall ist. Ein verhältnismäßig einfaches Beispiel mag das Gesagte illustrieren: Läßt man Morphium und Chloroform gleichzeitig einwirken, so wird zwar der schädliche Einfluß des letzteren auf das Herz wegen der geringeren zur Narkose notwendigen Menge stark herabgesetzt, derjenige auf das Atmungszentrum dagegen, der beiden Substanzen gemeinsam ist, verstärkt. Es ist sogar möglich, daß an und für sich erregende Dosen bzw. Konzentrationen eines Medikamentes bei Kombination mit der lähmenden eines anderen die Lähmungswirkung des letzteren vermehren statt sie zu vermindern [Bürgi [1]), Straub [2])]. Ich habe übrigens immer betont, daß die besonderen pharmakologischen Verhältnisse der Arzneikombinationen auch eine toxikologische Seite haben, die zur Vorsicht mahnt.

Andererseits enthalten die in den Arzneipflanzen vorhandenen Substanzgemenge gelegentlich auch entgiftende Faktoren. So ist z. B. das ungereinigte Opium mit Bezug auf seinen Alkaloidgehalt viel weniger giftig als das gereinigte und dabei stärker narkotisch [Bürgi [3]), Umansky [4])]. Ich sage das durchaus nicht, um etwa dem letzteren seinen therapeutischen Ruf zu schmälern. Meines Erachtens haben die im Handel befindlichen Opiumpräparate (Pantopon, Pavon, Laudanon, Narkophin, Mekopon usw.) ohne Ausnahme ihre Vorzüge und ihre Nachteile, die vielleicht dem ungereinigten Opium und dem Morphium gegenüber nicht besonders groß, aber doch vorhanden sind, und Sahli [5]) hat ganz recht, wenn er sich gegen die beabsichtigte Diskreditierung des von ihm erfundenen Präparates durch irgendwelche, demselben nahestehende Produkte wendet. Der Pharmakologe hat zunächst und sogar vornehmlich nur die Aufgabe, die schädlichen und nützlichen Eigenschaften eines jeden neuen Produktes klarzulegen und es dem Praktiker zu überlassen, welchem Präparate er in den sehr verschiedenen Fällen, die er zu behandeln hat, den Vorzug geben will. Es kann dem letzteren auch nur angenehm sein, wenn ihm viele ähnliche Medikamente

---

[1]) a. a. O.
[2]) Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 1823.
[3]) Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 2.
[4]) Dissert. Bern 1908.
[5]) Schweiz. med. Wochenschr. 1921.

zur Verfügung stehen. Immerhin bleibt es aber interessant, daß den im ungereinigten Opium vorhandenen sogenannten Ballaststoffen ein gewisser therapeutischer — entgiftender und die Narkose verstärkender — Wert innewohnt. Der Arzt wird trotzdem den gereinigten (Pantopon, Narkophin) oder relativ gereinigten Präparaten (Pavon, Mekopon) wegen ihrer besseren Handlichkeit in vielen Fällen den Vorzug geben. Ähnliche Verhältnisse liegen wohl auch bei der Digitalis vor. Ich habe mich hierüber an anderer Stelle eingehend geäußert [1]). Warum soll man nicht zugeben, daß die weniger kräftig wirkenden, aber auch und besonders bei Arteriosklerotikern weniger schädlichen Digitoxinfreien Digitalispräparate, z. B. Digalen, Verodigen, ihre Vorzüge haben und die digitoxinhaltigen auch? (Inf. Digitalis, Digipurat, Digifolin, Digitalysat).

Das Suchen nach zweckmäßigen, eine besonders hohe Kraft entfaltenden Arzneikombinationen darf uns nicht abhalten, in der Ermittlung und Herstellung chemisch reiner wirksamer Prinzipien eine mindestens ebenso berechtigte Richtung der modernen Pharmakotherapie zu erblicken. Beide Wege der Forschung können den Arzneischatz um wertvolle Errungenschaften bereichern.

---

[1]) Jahresber. f. ärztl. Fortbildung. 1920. August.

VIII. Die fieberhafte Spät-Syphilis innerer Organe.

Nach den Erfahrungen der Literatur und nach eigenen Beobachtungen.

Von

Hermann Schlesinger-Wien.

Literatur.

Baer: Luetisches Leberfieber. Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 20.
Ballet-Barbé G.: Un cas de méningite syphilitique. Rev. Neurol. 1908. 337.
Bauer, Rich.: Lues und Innere Medizin. 1910. F. Deuticke.
Bäumler, Christian: Über das Verhalten der Körperwärme usw. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 9.
— Tagebl. d. Naturforschervers. Innsbruck 1869.
Bériel: Syphilis du poumon. Paris 1906. G. Steinheil.
Bering: Gelenkerkrankungen bei erworbener Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. 407.
Berkeley Hill s. Duffin.
Bialokur: Fieber in späten Syphilisstadien. Wien. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 40.
Biermann: Über syphilitische Erkrankungen des arteriellen Gefäßsystems bei kongenitaler Lues. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. 1157.
Bock, G.: Ein Fall von fieberhafter luetischer Meningitis. Med. Klinik. 1922. Nr. 11.
Boidin-Weil A.: Méningite précoce préroséolique. Presse méd. 1907. 19 Oct.
Bozzolo: Fieber verborgenen Ursprungs. Kongr. f. inn. Med. Padoa 1903.
— Kongr. f. inn. Med. Rom 1904.
Buttersack: Zur Lehre von den syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Arch. f. Psychiatr. 17.
Cahn, A.: Fieber in verschiedenen Stadien der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. 2175. Unterelsäss. Ärztever.
Capello, G.: Fieber bei tertiärer Syphilis. Gaz. d. osp. 1914. Nr. 20.
Carducci: Schwer zu erklärendes intestinales Fieber. Soc. Lancis. di Roma. 1905.
Caro: Zit. nach Oppenheim, Lehrbuch.
Mc. Creae, T.: Tertiäre Lebersyphilis. Americ. Journ. of the med. sciences. 1912. Nr. 5.
Dammert, F.: Intermittierendes Fieber bei tertiärer viszeraler Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 35. 1507.
Desnos: Thèse de Paris. 1910.
Dieulafoy: Clin. méd. 1897/98; Gaz. hebd. 1899; Arch. géner. d. méd. 1906.
Drouet: La méningite s. aigue. Thè e de Paris. 1904.
Duffin, A.: Case of syphilitic. Rheumatism. Transact. of the clin. soc. of London. 2, 81.
Duffin, Bäumler, Berkeley Hill: Rep. of the Com. on Temperatur in S. Transact. of the Clin. soc. 8, 170.
Escherich: In Diskussion zu H. Schlesinger, Ges. f. inn. Med. 1909.
Ewald, C. A.: Über Fieber und Schüttelfrost mit Leberschwellung. Med. Klinik. 1903. 92.
Forster: Syphilis des Zentralnervensystems. Handb. v. Lewandowsky (Nervenkrankheiten). 8, 391.
Fothergill: On chron. Rheum. Edinburgh med. Journ. 1870. Febr.

Frank, Joseph: Praxeos med. univ. praecept. 1821. I. T. 129.
Frerichs: Leberkrankheiten.
Gaucher: Les manifest. viscér. de l'hérédo-Syphilis. Gaz. d. hop. 1904. Nr. 120.
Gerhardt: La Syphilis du foie chez l'adulte. Sem. méd. 1898. 273.
— Syphilis einiger innerer Organe. Berl. klin. Wochenschr. 1900. 1046.
Géronne: Zur Frage des Syphilis-Leber-Fiebers. Therap. d. Gegenw. 1907.
Glaser: Fieber bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 26.
Günther, H.: Fall von tertiärer Leberlues. Therap. d. Gegenw. 1911. 247.
Harttung: Luetische Gelenkerkrankungen. Med. Klinik. 1909. Nr. 27.
— Syphilis der Gelenke. Handb. d. Geschlechtskrankh. von Finger. 1913.
Hermann: Pathogenese des viszeralen Luesfiebers. Med. Klinik. 1910. Nr. 26.
v. Hippel: Hereditär syphilitische Gelenkerkrankung. Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 31.
Hirschberg - Raichline: Bull. génér. de thérap. 1895. 30. Juni.
Hirschl - Marburg: Syphilis des Nervensystems. Wien, A. Hölder. 1914. 35.
Hoppe - Seyler: Leberkrankheiten. 1912. Kapitel: Lebersyphilis. Nothnagels Handb. f. inn. Med.
Hößlin: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 87.
Huber: Luetisches Leberfieber. Therap. d. Gegenw. 1911. Nr. 59.
Huzar: Akute Polyarthritis im Spätstadium der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 33.
Imhof - Bion: Fiebererscheinungen in den Spätstadien der Syphilis. Med. Klinik. 1909. Nr. 21.
Israel, J.: Fieberhafte Leberlues. Dtsch. med. Wochenschr. 1904. Nr. 14.
Jastsebow: Zur Lehre von den luetischen Gelenkerkrankungen. Ref. Lubarsch-Ostertag. 3, 1896.
Jordan: Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 31.
Kirchheim: Zwei Fälle von tertiärer fieberhafter Leberlues. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. 152.
Klemperer, G.: Fieber mit Leberschwellung (ulzerierte Lebergummata?). Therap. d. Gegenw. 1903. 41.
— Zur Frage des luetischen Leberfiebers. Therap. d. Gegenw. 1904. 186 u. 285.
— Fieber bei Lebersyphilis. Zeitschr. f. klin. Med. 55.
Kraus, H.: Fieber als einziges Symptom latenter Lues. Wien. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 49.
Kretschmer: Viszerale Lues. Dtsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 18.
Langenbuch: Leberkrankheiten. Kapitel Syphilom.
Lipmann: Fieber mit Leberschwellung. Therap. d. Gegenw. 1904. 184.
Loeb: Dtsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 13.
Madelung: Zit. bei Gerhardt.
Mannaberg, J.: Diagnostik einer Unterleibskrankheit. Wien. med. Wochenschr. 1902. Nr. 13 u. 14.
— Über intermittierendes Fieber bei viszeraler Syphilis. Zeitschr. f. klin. Med. 62.
Mense: Lange Zeit verkannte Fälle von spätsyphilitischem Fieber. Arch. f. Tropenkrankh. 1908.
Miriel: Gaz. d. hôp. 1909.
Neumann: Zentralbl. f. inn. Med. 1918. Nr. 38.
Nikulin: Syphilis der Pleura. Berl. klin. Wochenschr. 1891. 981.
Nocht: Lebersyphilis. Mitgeteilt in Dammert, Dtsch. med. Wochenschr. 1908. 1508.
Nonne: Syphilis und Nervensystem. 3. Aufl. 1915. 240.
Oettinger - Hamel: Gaz. d. hôp. 1908.
Oettinger - Malloizet: Syphilispleuritis. Ann. d. malad. vén. Sept. 1906.
Oppenheim, H.: Lehrbuch der Nervenkrankheiten. 6. Aufl.
— Syphilitische Erkrankung des Gehirns. In Nothnagels spez. Pathol. u. Therap.
Osler, W.: Lebersyphilis. Royal soc. of med. 28. Okt. 1913.
Pariser: Zwei Fälle von Leberlues mit Fieber. Dtsch. med. Wochenschr. 1908. 1510.
Pappenheim: Nach Hirschl - Marburg.
Pel: Krankheiten der Leber. 1909. 227.

Quincke, G.: Viszeralsyphilis. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 77.
Raewskaja: Fieber bei tertiärer Syphilis. Russk. Wratsch. 1912. Nr. 38.
Reye: Fieberhafte luetische Leberschwellung. Therap. d. Gegenw. 1905.
Richter: Zit. bei Oppenheim, Lehrbuch.
Riedel: Die fieberhaft verlaufende Lues der Gallenblase. Mitt. a. d. Grenzgeb. 14.
Roger-Sabareanu: S. la déviation du complement dans les sérosités. Soc. méd. d. hop. 1910. 21. Jan.
Romberg: Innere Erkrankungen bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 45.
Rosenbach: Leberaffektion und Hg. Therap. d. Gegenw. 1903. 101.
— Hg als Heilmittel usw. Therap. d. Gegenw. 1904. 283.
Rubin: Akute Polyarthritis bei Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. 118.
Rumpf: Syphilitische Erkrankung des Nervensystems. 1887.
Samaja, N.: Meningite sifilitica etc. Rass. di stud. psich. 10, 1921.
Schattenstein: Fieber bei tertiärer Syphilis. Russk. Wratsch. 1912. Nr. 30.
Schlegelmann, A.: Hartnäckiges Fieber bei tertiärer Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 26.
Schlesinger, Herm.: Syphilis der Bronchien, Lungen, Pleura. Handb. d. Geschlechtskrankh. von Finger, Jadassohn, Ehrmann. Wien 1912.
— Kapitel Meningitis. In Kraus-Brugsch: Spez. Pathol. u. Therap.
— Fieberhafte syphilitische Gelenkschwellung. Mitt. d. Ges. f. inn. Med. 1909. 177 u. 232.
— Diskussion zu R. Bauer, Fieberhafte Syphilis. Ibidem. 1909. 232.
Schuchardt: Krankheiten der Gelenke.
Sergent: Les épanchements pleuraux dans le Syph. Cpt. rend. d. l. soc. d. hop. de Paris. 1910. 11 févr.
Sicard-Roussy: Soc. Neurol. 1904. 5. Mai.
Sidney: Zit. bei Oppenheim, Lehrbuch.
Siebert: Fieber im Spätstadium der Syphilis. Arch. f. Tropenkrankh. 1907.
Sobernheim: Fieberhafte tertiär-syphilitische Organerkrankungen. Therap. d. Gegenw. 1905. 486.
Stämmler, M.: Syphilis des Zentralnervensystems. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 186.
Stauder: Luetisches Leberfieber. Arch. f. Verdauungskrankh. 14.
Stoll: Zit. in Bäumler.
Strasmann: Zwei Fälle von Syphilis des Zentralnervensystems mit Fieber. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 40.
Swediam: Pract. observ. an ven. complaints. Ed. III. 1788. 240.
Treumann: Münch. med. Wochenschr. 1907. 963.
Uhthoff: Augenstörungen bei Syphilis des Zentralnervensystems. Leipzig 1893.
Veress: Fieberhafte Lungensyphilis. Pester med.-chirurg. Presse. 1904. Nr. 22—23.
Zur Vorth: Zit. nach Imhof-Bion.
Weiß, E.: Physikalische Therapie der Gelenkskrankheiten. Wien 1912. 222. (Luetische Gelenkskrankheiten.)
Wunderlich: Verhalten der Eigenwärme. 1870. 2. Aufl.
Wysocki: Gelenkserkrankungen bei Syphilis. Arch. f. Dermatol. 107, 1911.
Yvaren: Des métamorphoses de la Syphilis. Paris 1857.

Fieberbewegungen im Verlaufe einer syphilitischen Infektion sind seit langem gekannt. Allerdings haben die febrilen Zustände in den Frühstadien der Lues mehr Beachtung gefunden, als die fieberhafte Spätsyphilis. Zur Zeit der Eruption der Roseola sind Temperaturerhöhungen unmittelbar vor Erscheinen der Hautveränderung oder erst nach Ausbildung derselben oft beobachtet und beschrieben, ebenso auch fieberhafte Komplikationen seitens innerer Organe.

In dieser zusammenfassenden Darstellung soll aber auf die frühsyphilitischen Erkrankungen innerer Organe nicht eingegangen werden. Wir wollen den gegenwärtigen Stand der Lehre von der **fieberhaften Spätlues** aufzeigen. Das Fieber steht so oft im Vordergrunde der Erscheinungen, daß eine besondere

Schilderung der spätsyphilitischen febrilen Erkrankungen innerer Organe gerechtfertigt erscheint.

Die ältere Kliniker-Generation wußte bereits von der Existenz solcher Formen. Wunderlich - Frerichs wiesen gelegentlich darauf hin. Bäumler hat vor langen Jahren in einer gehaltvollen Arbeit sich mit der fieberhaften Spätsyphilis beschäftigt. Er weist darauf hin, daß schon Josef Frank und Stoll einiges über die Existenz des syphilitischen Fiebers gewußt hätten. Die englischen Ärzte Duffin, Berkeley Hill, Fothergill brachten klinische Beobachtungen über die fieberhaften syphilitischen Gelenksveränderungen. Yvarens Beobachtungen betreffen nur ulzerierende, febrile Formen. Bäumler selbst verdanken wir aber schon sehr schöne Beobachtungen, auf welche wir noch später zurückkommen.

Die Arbeit Bäumlers wurde oft zitiert, aber offenbar nur wenig gelesen, denn die in ihr enthaltenen Beobachtungen und Erfahrungen fielen der Vergessenheit anheim. Nicht einmal große Handbücher tun ihrer Erwähnung. Erst in den letzten Dezennien brachte man diesem Problem wieder größeres Interesse entgegen. Mehrere, zumeist kasuistische Arbeiten zeigten den Formenreichtum der fieberhaften Spätlues und ließen die verhängnisvollen Folgen von Verwechslungen erkennen. Mit wachsender Erfahrung stellten viele Forscher fest, daß diese Typen der Syphilis wesentlich häufiger seien, als man vermutet hatte. Es handelt sich also durchaus nicht um eine Sammlung von Raritäten, von sehr ungewöhnlichen Krankheitsbildern, sondern um gewisse typische Symptomenkomplexe, an welche relativ selten gedacht wird. Der Formenreichtum der fieberhaften Spätlues ist allem Anscheine nach ein großer; die Kenntnis derselben zu fördern, soll Zweck dieser Darstellung sein.

Über die **Ursache der Fieberbewegungen** gehen die Meinungen weit auseinander. Bäumler denkt an ein Resorptionsfieber, welches aber nur bei individueller Prädisposition manifest werde. G. Klemperer, welchem man die neuerliche Aufrollung der Frage verdankt, dachte an die Möglichkeit, daß ulzerierende Gummen das Fieber bedingen könnten. Jedoch sprechen die Erfahrungen der Biopsie und der Autopsien gegen diese Annahme. Gerhardt betonte, daß eine Schädigung der Leber leicht Fieber nach sich ziehe; vielleicht ist die vielseitige chemische Tätigkeit der Leber die Ursache, warum von diesem Organe so leicht Fieber ausgelöst wird. Vielleicht zieht die Syphilis die entgiftende Funktion der Leber in Mitleidenschaft.

Sobernheim sucht in einer Verkäsung von Drüsen den Ausgangspunkt für das Fieber, Hermann in der diffusen gummösen viszeralen Erkrankung. Letzterer denkt daran, daß das Fieber eine Toxinwirkung des Syphilisvirus wäre; das gleiche supponiert Pariser. Auch Schegelmann ist ein Anhänger der Toxintheorie, vertritt aber eine etwas kompliziertere Hypothese. Die Verschleppung von Spirochäten aus Organen, in welchen sie latent waren, in die Leber, Bronchialschleimhaut und in Organe mit reichlichem Stoffumsatze wirke virulenzsteigernd. Die erhöhte Lebenstätigkeit der Spirochäten rufe durch Toxinwirkung Fieber hervor. Auch Huber denkt an eine Toxinwirkung, die von den Gummen ausgehe. Kirchheim glaubt, daß der Hinzutritt einer Sekundärinfektion zur Spätlues das Fieber erklären könne. Mannaberg ist wegen des raschen Erfolges der spezifischen Therapie gegen die Annahme eines Resorptionsfiebers.

Meiner Meinung nach dürfte sich in vielen Fällen von Spätlues das Fieber durch die Toxinwirkung auf den Organismus erklären lassen. In manchen Fällen mag aber die durch die Syphilis oder deren Toxine provozierte lokale Entzündung das Fieber hervorrufen (so bei der Syphilis der Gelenke, der Gallenblase). Ich möchte auch dahingestellt sein lassen, ob nicht bisweilen eine direkte Reizung des Wärmezentrums in der Medulla oblongata zur Erklärung herangezogen werden könnte. Die Entstehung des Fiebers bei Spätsyphilis ist also nach meiner Ansicht nicht einheitlich zu erklären.

Der **Fiebertypus** ist verschiedener Art. Oft entwickelt sich ein ausgesprochenes intermittierendes Fieber. Namentlich das luetische Leberfieber weist häufig ausgesprochene Intermittens auf. Sehr oft ereignen sich infolge des Fiebertypus Verwechslungen mit Malaria; dieser diagnostische Irrtum ist verständlich, wenn der Kranke aus einer Malariagegend stammt, oder in einer solchen Gegend seinen ersten Anfall gehabt hat. So machen Nocht, Mense, Pel, Imhof-Bion, Ewald auf die Möglichkeit einer Verwechslung einer tropischen Malaria mit fieberhafter Lebersyphilis aufmerksam und berichten über einschlägige Beobachtungen. Mannaberg hat Fälle mit Tertiantypus, einen auch mit Quartantypus mitgeteilt. Ein junges Mädchen aus einer Fiebergegend hatte täglich typisch intermittierendes Fieber mit Schüttelfrösten, an manchen Tagen auch zwei Fieberanfälle. Die Fieberattacken endeten zumeist kritisch mit profusem Schweiße. Bozzolo beschreibt den Quotidiantypus des Fiebers. Auch in den Fällen von Siebert, Pariser, Dammert dachte man zuerst an Malaria von quotidianem Typus. Der 30jährige Patient von Carducci litt drei Monate lang an täglich wiederkehrendem Fieber.

Ich habe eine 39jährige Frau beobachtet, welche fast ein Jahr lang intermittierendes Fieber vom Tertiantypus darbot. Die Fieberanfälle begannen mit Schüttelfrost und endeten mit Schweißausbruch. Bis zur Erkennung der luetischen Natur der Affektion hatten wir Cholezystitis angenommen. Der Ernährungszustand blieb ein relativ guter.

Beinahe alle Fälle von typisch intermittierendem Fieber betreffen Kranke mit Lebersyphilis. Jedoch ist auch bei anderweitiger Lokalisation des luetischen Prozesses mitunter dieser Fiebertypus ausgebildet. Ich sah vor Jahren in der Konsiliarpraxis einen älteren Herren, Ingenieur, welcher seit Wochen nach einer Reise in Fiebergegenden typisch intermittierendes Fieber mit Schüttelfrösten und mit nachfolgenden profusen Schweißen hatte. Eine Milzschwellung war vorhanden, Plasmodien im Blute nicht nachweisbar. Es bestanden sehr heftige Kopfschmerzen; das Kopfskelett erwies sich in der Gegend der Hinterhauptsschuppe druck- und klopfempfindlich. Die Papillen waren verwaschen. Syphilis wurde negiert. Chinin war schon seit einiger Zeit erfolglos genommen worden. Ich dachte mit Rücksicht auf die Erfahrungen Klemperers an fieberhafte Syphilis, und zwar an fieberhafte **luetische Periostitis und Ostitis** des Kraniums. Die Wassermannsche Reaktion war zu dieser Zeit noch nicht bekannt. Die eingeleitete Hg- und Jodtherapie brachte nach einer kurzwährenden Exazerbation der Schmerzen und des Fiebers dauernde Heilung. Eine Leberschwellung oder eine andere Veränderung an diesem Organ war nicht vorhanden.

Daß manchmal ein remittierender Verlauf des Fiebers deutlich zutage tritt, wird seit Wunderlich und Bäumler oft hervorgehoben. Jedoch finde ich

relativ wenige Angaben darüber, so bei H. Kraus. Bäumler schätzt sogar den deutlich remittierenden Fiebertypus als diagnostisch wertvoll ein.

In sehr vielen Fällen ist eine hohe **Febris continua** verzeichnet, welche oft viele Wochen ununterbrochen oder mit geringen Remissionen anhält, so daß sogar Verwechslungen mit Abdominaltyphus erfolgen. Stehen lokale Symptome im Vordergrunde, so sind es nach meiner Erfahrung besonders oft Erkrankungen der Gelenke, welche mit andauernd hohem Fieber einhergehen; ich habe dann wiederholt wochenlang währendes Fieber mit oder auch ohne Morgenremissionen beobachtet. Auch Riedel erzählt, daß er bei Gelenkslues wochenlang hohes Fieber ohne Eiterung gesehen habe, welches durch eine Schmierkur günstig beeinflußt wurde. Harttung spricht von Fällen mit Symptomen des akuten Gelenkrheumatismus, andauerndem hohen Fieber und Morgenremissionen. Hirschberg - Raichline, G. Klemperer, Bozzolo erwähnen Fieber von typhösem Charakter bei Lebersyphilis. H. Kraus sah viele Monate währendes Fieber bei einem Kranken mit geringen Lungenveränderungen, welche die Temperaturerhöhungen nicht ausreichend erklärten, bis die positive Wassermannsche Reaktion im Blute und der günstige Erfolg der antiluetischen Behandlung die syphilitische Natur des Fiebers dartaten. Der 29jährige Kranke von Schegelmann mit Lungensyphilis hatte wiederholt Perioden von langwährendem Fieber. Ich habe ein kontinuierliches hohes Fieber in einem durch Autopsie verifizierten Falle einer syphilitischen Meningitis beobachtet. In einem anderen Falle, welcher eine ca. 30jährige Frau betraf, war wegen des langdauernden hohen Fiebers und wegen der schweren meningealen Erscheinungen die Diagnose einer epidemischen Meningitis außerhalb des Krankenhauses gestellt worden.

Ganz unregelmäßiges Fieber scheint häufig zur Beobachtung zu gelangen. Da dieser Fiebertypus die Verwechslung mit Tuberkulose begünstigt, hat er eine große praktische Bedeutung. Gerhardt, H. Kraus, Hermann, Imhof-Bion, Dammert, Pariser, Carducci, Treumann, Mense, Reye, Mannaberg, Bialokur u. a. weisen auf solche Formen hin. Nach ihren Beobachtungen und nach meinen Erfahrungen kann es keinem Zweifel unterliegen, daß manche wegen „hektischen Fiebers" in Lungenheilstätten untergebrachte Kranke ihre Temperatursteigerungen keiner Tuberkulose, sondern einer Spätlues verdanken. Eine vorhandene Bronchitis oder Laryngitis kann die Verwechslung begünstigen.

Der **Allgemeinzustand** leidet manchmal auffallend wenig, selbst wenn längere Fieberperioden abgelaufen sind. So nahm eine Kranke von Kraus trotz sechsmonatlicher Fieberdauer um 10 kg zu. Jedoch ist dieses Verhalten sicher nicht so häufig, daß es diagnostisch verwertbar wäre. Die meisten Kranken kommen doch sehr herunter, so daß das kachektische Aussehen die Verwechslungen mit Tuberkulose, Karzinom oder mit Sepsis erklärlich erscheinen lassen. Solche Irrtümer sind vielen guten Diagnostikern zugestoßen. Die Durchsicht der Literatur zeigt die Häufigkeit unrichtiger Diagnosen. Gerhardt erwähnt, daß er Bauchfelltuberkulose statt Leberlues angenommen hätte, daß sogar erst lange nach einer Laparotomie ein von Lücke entferntes „Lebersarkom" von Madelung als Gumma agnosziert wurde. Ich habe vor vielen Jahren eine Frau mit hochfebriler Gallenblasensyphilis beobachtet, welche extrem kachektisch war. Ein so ausgezeichneter Diagnostiker wie Neusser sowie

einige andere gute Wiener Kliniker hielten die Erkrankung für zweifelloses Karzinom. Auch mehrere andere Patienten meiner Beobachtung mit fieberhafter Lebersyphilis waren körperlich so heruntergekommen, daß wir an Krebs dachten. Bei einer 67jährigen Frau korrigierte leider erst die Obduktion unseren Irrtum.

Über **Amyloidose** berichtet Bäumler. Häufig scheinen aber solche Fälle nicht zu sein.

Harnveränderungen spielen keine erhebliche Rolle. Nach R. Bauer, dessen Befunde wir bestätigen können, ist in Fällen von fieberhafter Lebersyphilis oft Urobilinurie vorhanden; auch echter Gallenfarbstoff läßt sich mitunter im Harne nachweisen. Auf der Höhe der Erkrankung hat Bauer auch alimentäre Galaktosurie nachgewiesen.

Blutbefunde sind nur in wenigen Fällen mitgeteilt. Der zytologische Befund scheint keine Besonderheiten darzubieten. Zumeist besteht das Bild der sekundären Anämie (so bei Dammert). Die Leukozytenzahl ist nur ausnahmsweise mäßig vermehrt. So wurden bei der 23jährigen Kranken von Géronne 15 000, zumeist polynukleäre Leukozyten gezählt. In einem solchen Falle ist eine Verwechslung mit einem Eiterungsprozesse größer, als wenn eine Leukozytose fehlt. In dem Falle von Reye dachte man zuerst an einen Eiterungsprozeß, lehnte aber wegen der geringen Leukozytenzahl (unter 10 000) diese Annahme ab. Der 38jährige Kranke Hermanns hatte sogar eine ausgesprochene Leukopenie. Wenn man sich erinnert, daß auch andere Symptome eine Verwechslung mit Typhus erklärlich machen, so wird man sich hüten müssen, das Symptom der Leukopenie für die Diagnose allzuhoch einzuschätzen.

Die **Wassermannsche Reaktion** wurde in vielen Fällen geprüft. Das Ergebnis war, soweit Mitteilungen vorliegen, in Fällen von fieberhafter Spätlues innerer Organe zumeist positiv. Jedoch ist das nicht immer der Fall. Mehrere Kranke meiner Abteilung boten ein abweichendes Verhalten dar. So wurde bei einer alten Frau mit Gelenksyphilis die Komplementablenkung erst im Verlaufe der antisyphilitischen Behandlung deutlich. Das gleiche Verhalten konnten wir in einem Falle von fieberhafter Meningoencephalitis luetica beobachten. In beiden Fällen war die Prüfung von absolut verläßlicher Seite aus vorgenommen worden. Eine negative Wassermannsche Reaktion im Blutserum spricht also bei fieberhafter Spätlues, ebenso wie in nicht fieberhaften Fällen von Syphilis innerer Organe nicht unbedingt gegen Syphilis.

Die Beeinflussung des Fiebers durch die antisyphilitische Behandlung ist oft überaus sinnfällig. Sie kann sich in zweierlei Weise äußern. In der einen Gruppe von Fällen hört unmittelbar nach Beginn der antiluetischen Behandlung das Fieber auf, oder es klingt rasch ab. Das kann sowohl nach Jod- als auch nach Quecksilberdarreichung erfolgen, mitunter ist der Temperaturabfall erst nach Salvarsan deutlich. Schon Duffin, Fothergill und Bäumler beobachteten die überraschend schnelle Entfieberung nach Jodkaligebrauch. Mense berichtet über einen Fall mit vierjähriger Fieberdauer; schon die erste Dosis Jodkali brachte Nachlaß des Fiebers. Im Falle von Stauder trat am zweiten Tage der Jodbehandlung Entfieberung ein. In zwei Fällen von Pariser zessierte am dritten Tage der Jodbehandlung das Fieber nach mehr als einjähriger Dauer.

In einer anderen Gruppe von Fällen wird der Beginn der antisyphilitischen Behandlung von einem jähen Temperaturanstieg gefolgt, welcher dann erst durch die Entfieberung abgelöst wird. Es kommt sogar nicht selten vor, daß jede Quecksilber- oder Salvarsandarreichung, oder auch jedes Einnehmen von Jod intern eine Fieberbewegung als Allgemeinreaktion und eine Herdreaktion (Schmerz in der Gegend des erkrankten Organs, auch Anschwellung desselben) zur Folge hat. Ich habe zur Zeit der Niederschrift dieser Zeilen einen 45jährigen Mann auf meiner Abteilung, welcher an einer fieberhaften Gelenks-Muskelsyphilis leidet. Jeder Quecksilber- (Modenol-)Injektion folgte mäßiges, jeder Salvarsaninjektion hohes Fieber nach. Die Dauer des Fiebers betrug einen bis zwei Tage. Nach jeder dieser Einspritzungen traten Schmerzen in den betroffenen Gelenken (Schulter-, Ellbogen-, Sprunggelenke) und leichte Schwellungen in diesen und im Kukullaris auf. Erst nach der 10. Hg Injektion verschwanden die Allgemein- und Herdreaktionen. H. Kraus hebt hervor, daß regelmäßig in seinen Beobachtungen die Quecksilberbehandlung vor der definitiven Entfieberung eine erhebliche Temperatursteigerung bewirkte. Ähnliches sah R. Bauer. Auch Imhof - Bion, Huber u. a. haben Fieber im Beginne der antiluetischen Behandlung beobachtet. Ich habe außer in dem früher erwähnten noch mehrmals bei anderen Kranken jede Hg- oder Salvarsaninjektion von kurzwährendem, aber hohem Fieber gefolgt gesehen. Im Falle von Dammert ist aus der Temperaturkurve eine ähnliche Beeinflussung der Temperatur durch die antiluetische Behandlung zu entnehmen.

Ich möchte glauben, daß diese schweren Allgemein- und Herdreaktionen in die Gruppe der Herxheimerschen Reaktion einzureihen sind. Praktisch wichtig ist die Erfahrung, daß das Fieber nicht jeder antisyphilitischen Behandlung weicht, sondern häufig nur einem bestimmten Mittel. Jod scheint das Fieber besonders oft günstig zu beeinflussen, selbst wenn eine andere antiluetische Therapie ohne Erfolg ist. Jedoch gibt es andere Fälle, in welchen Jod versagt und Hg- oder Salvarsan günstig wirken. In einem Falle von Imhof - Bion beeinflußte Hg das Fieber fast gar nicht, die erste Dosis Jodkali steigerte das Fieber bedeutend, dann aber verschwand es nach dem zweiten Behandlungstage. Nur an den Inunktionstagen trat wieder Fieber auf. Hg hatte bei der 19jährigen Kranken Biermanns (hereditäre Lues mit Gelenkschwellungen) keinen Einfluß auf das Fieber, Salvarsan brachte eher einen Anstieg, erst Decoctum Zittmanni machte die Patientin fieberfrei.

Eine glücklicherweise nicht allzugroße Zahl von Fällen erweist sich als überaus hartnäckig und trotzt der Behandlung. Allerdings läßt sich zumeist durch letztere das Fieber unterdrücken, aber es kehrt nach kurzer Zeit immer wieder. So war einer meiner Kranken mit fieberhafter Gelenklues von mir etwa ein Jahr lang mit Jod, Hg, Zittmannschem Dekokt stets nur mit ganz vorübergehendem Erfolge behandelt worden. Nach einer mehrwöchentlichen Fieberpause setzte stets wieder neuerlich hohes Fieber ein. Erst eine Salvarsaninjektion (die Beobachtung fällt in die Zeit der Entdeckung des Salvarsans) brachte rasche und dauernde Heilung. Schegelmann berichtet über einen außerordentlich hartnäckigen Fall, welcher trotz Jodbehandlung mit Wiederkehr des Fiebers verlief.

Manche Erkrankungen bieten das Bild einer malignen, therapeutischen nicht oder kaum beeinflußbaren Syphilis. So war im Falle von Stämmler die

spezifische Behandlung erfolglos, die Krankheit führte in kurzer Zeit unter hohem Fieber zum Exitus (allerdings war in diesem Falle — 23jähriger Mann mit syphilitischer Meningitis — keine Spät-, sondern eine Frühlues). Ein vor einigen Monaten an meiner Abteilung beobachteter Kranker mit luetischer Meningo-Enzephalitis fieberte trotz energischer antisyphilitischer Behandlung andauernd und ging an der zentralen Erkrankung zugrunde. Auch Strasman berichtet über einen 28jährigen Mann mit fieberhafter syphilitischer Erkrankung des Zentralnervensystems, welche durch spezifische Behandlung unbeeinflußbar war. Im zweiten Falle von Sobernheim (44jähriger Mann) war Jod ohne Einfluß auf das Fieber. Quincke beschreibt den autoptischen Befund eines 60jährigen Mannes mit fieberhafter Lebersyphilis. Jod war ohne Erfolg gegeben worden. Hermanns 38jähriger Kranker ging unter hohem Fieber an einer syphilitischen Hepatitis und Splenitis trotz Jodbehandlung zugrunde. Mannaberg schildert das Schicksal eines 51jährigen Mannes, welcher trotz wiederholter Hg-Behandlung (Sublimat, Kalomel, Schmierkur) kachektisch an Leber-Milz-Syphilis zugrunde ging.

Die Prognose der fieberhaften Spätsyphilis innerer Organe ist daher nicht durchwegs so günstig, als man nach den Angaben der Literatur vermuten möchte, selbst wenn die richtige Diagnose gestellt wurde.

Rezidive des Fiebers und der lokalen Erkrankung sind nicht gerade selten, so daß man häufig auch nach Einleitung einer spezifischen Behandlung mit einer längeren Krankheitsdauer rechnen muß. Bisweilen erweist sich die Affektion gegen eine antisyphilitische Behandlung refraktär und letztere kann dann den infausten Ausgang nicht verhindern. Die fieberhafte Spätlues innerer Organe ist daher als eine schwere Erkrankung anzusprechen, dubia quoad sanationem. Jedoch ist in den meisten Fällen eine rationelle spezifische Behandlung von vollem Erfolge gekrönt. Sie wirkt oft lebensrettend und verändert das Krankheitsbild wie mit einem Schlag. Das Fieber verschwindet, der Appetit kehrt wieder, der Kräftezustand hebt sich, das kachektische Aussehen weicht, der Kranke macht den Eindruck eines Rekonvaleszenten nach schwerem Leiden. Jod scheint die besten Aussichten für die Fieberbehandlung zu bieten, aber auch Hg und Salvarsan sind unerläßlich; Zittmannscher Dekokt ist mitunter notwendig. Vorübergehende Verschlimmerung, namentlich Temperaturanstieg darf die eingeleitete spezifische Behandlung nicht hemmen; wiederholte Behandlung auch ohne Rezidive ist ein Gebot der Vorsicht.

In der nachfolgenden Darstellung wollen wir das vorhandene Material (auch meine eigenen nicht publizierten Beobachtungen) in verschiedene Gruppen einteilen.

I. Latente Lues mit Fieber ohne erkennbare Lokalerkrankung.

H. Kraus machte in einer bemerkenswerten Arbeit darauf aufmerksam, daß Spätsyphilis mit langdauerndem Fieber ohne andere Symptome verlaufen könne und teilte vier derartige Fälle mit. Daß im Eruptionsstadium der Syphilis in etwa einem Drittel der Fälle tagelang, seltener wochenlang anhaltendes

Fieber auftritt, ist seit langem bekannt (s. Jordan, Güntz, Janowski). Die von Kraus geschilderten Fieberformen verdanken aber einer weiter zurückliegenden Syphilis ihre Entstehung; manchmal ahnt der Patient nicht einmal die stattgehabte Infektion. So hatte eine 25jährige Patientin seit einem Jahre Fieber und Hüsteln; das Fieber hielt an, trotzdem der anfangs vorhandene geringfügige Bronchialkatarrh verschwunden war. Eine sechs Monate lang fortgesetzte Liegekur, sowie Fiebermittel waren ohne Einfluß und dennoch erfolgte eine Gewichtszunahme von 10 kg! Im Blute war die Wassermannsche Reaktion positiv. Daraufhin wurde eine antiluetische Behandlung eingeleitet, welche das Fieber bald beseitigte. Der Mann der Kranken gab Lues zu.

Auch in zwei anderen Fällen brachte eine längere Liegekur keine Änderung der Temperatur. In beiden Fällen wurde Syphilis zugegeben, war die Komplementablenkung im Blute positiv; andere Veränderungen waren nicht nachweisbar. In beiden Fällen traten nach Hg-Injektionen erst ein Temperaturanstieg, dann Entfieberung ein. Alle Fälle von Kraus wurden unter der falschen Diagnose einer Lungenerkrankung der Lungenheilstätte Wienerwald überwiesen. Dieser Irrtum scheint ein typischer zu sein, denn Gerhardt erwähnt gelegentlich, er wisse von drei Fällen, welche wegen des Fiebers in Lungenheilstätten gewesen seien und durch Hg geheilt wurden. Ich erhielt wiederholt als Leiter einer Lungenheilstätte im Kriege Kranke mit längerdauerndem Fieber zugewiesen, welche keine Tuberkulose, wohl aber Syphilis hatten. Vor Jahren sah ich pro consilio eine Kranke, welche wegen eines fieberhaften Katarrhs unter der Diagnose Tuberkulose nach Meran geschickt wurde, nach monatelangem Aufenthalte daselbst fiebernd zurückkehrte. Eine manifeste luetische Erkrankung beim Manne erweckte den Verdacht auf eine luetische Infektion; an den Lungen war eine Veränderung nicht erkennbar. Unter antisyphilitischer Behandlung erfolgte prompte Heilung. Bozzolo, Carducci, Siebert, Imhof-Bion u. a. erörtern die Frage solcher Verwechslungen.

Der zweite typische Irrtum ist die Annahme einer kryptogenetischen Sepsis, statt einer fieberhaften Lues. Ein Milztumor und vorhandene Schüttelfröste begünstigen die Verwechslung. Ich habe einige solcher Fälle gesehen. So hatte ein 35jähriger Mann nach einer leichten Angina monatelang fast kontinuierliches Fieber mit Schüttelfrösten. Der Befund an den inneren Organen war normal; eine Tonsillektomie führte keine Änderung herbei. Auch eine längere Zeit fortgesetzteLuftliegekur brachte das Fieber nicht zum Verschwinden. Eine Blutuntersuchung ergab eine positive Wassermannsche Reaktion; nun wurde eine Hg-Jodbehandlung eingeleitet, welche bald das Fieber beseitigte. Auch ein Rückfall des Fiebers nach einigen Monaten wich nach kurzer Zeit einer neuerlichen antiluetischen Behandlung. — Riedel erinnert sich an einen Arzt, welcher nach einem Primäraffekt am Finger monatelang hoch fieberte. Antiluetische Behandlung war erfolglos. Erst ein längerer Landaufenthalt brachte Heilung.

II. Fieberhafte Leber-Lues.

Unter allen spätsyphilitischen Organerkrankungen mit Fieber ist die Leberlues die bestgekannte. R. Bauer schildert sie zusammenfassend, allerdings ohne die fieberhaften von den nichtfebrilen Formen schärfer abzugrenzen. Nach Bauer beginnt die Leberveränderung mit geringer Schwellung, vagen

Schmerzen, häufig auch mit mäßigem Fieber. Mattigkeit; Magensymptome, namentlich Erbrechen sind oft hervortretend. Im Harne ist Urobilin, seltener Galaktose (alimentär, und dann nur mäßigen Grades) nachweisbar. In diesem Stadium besteht noch kein Milztumor. Die Schmerzen werden allmählich immer heftiger, strahlen nach links zu aus, steigern sich bei tiefer Atmung, das Fieber tritt stärker hervor. Später entwickeln sich wahre Kolikanfälle mit Schüttelfrost, hohem Fieber, Erbrechen und Appetitlosigkeit. Der Patient ist fast nie schmerzfrei. Die Lebervergrößerung wird immer deutlicher und betrifft vorwiegend den linken Lappen; die Leber wird derb und druckempfindlich, besonders in der Gegend der Inzisur. Perihepatitisches Reiben ist bisweilen vorhanden. Die Milz wird groß und derb, ist aber nicht empfindlich. Sowohl Ikterus als auch Aszites fehlen zumeist. Die Urobilinurie und die alimentäre Galaktosurie werden deutlicher. Das Fieber ist in der Regel sehr hartnäckig und erreicht hohe Grade. Die Gallenblase ist während des ganzen Verlaufes nicht palpabel. Die Wassermannsche Reaktion ist sehr deutlich.

Die Schilderung trifft sicher für eine Reihe von Fällen zu, leidet aber an dem Fehler, die verschiedenen Formen der Leberlues in ein Schema zusammenzudrängen. Neben den von Bauer gut präzisierten und scharf gezeichneten Formen laufen andere, ziemlich typische mit einer anderen Gruppierung der klinischen Erscheinungen. Das klinische Bild der fieberhaften und der fieberlosen Lebersyphilis ist eben sehr mannigfach, selbst wenn wir nur die Lues der Erwachsenen in den Bereich unserer Betrachtungen ziehen.

Ich möchte auf Grund des vorhandenen Materials und der eigenen Beobachtungen folgende klinische Typen der fieberhaften Leber- und Gallenblasenlues aufstellen; jedoch ist eine strenge Sonderung unmöglich: 1. Die Gallenblasensyphilis uner dem Bilde der Cholezystitis. 2. Die Gallenblasensyphilis unter dem Bilde des Karzinoms. 3. Die diffuse interstitielle Hepatitis syphilitica. 4. Die grobknotige Lebersyphilis. 5. Die Lebersyphilis unter dem Bilde des Leberabszesses.

1. Gallenblasensyphilis unter dem Bilde der Cholezystitis. Allem Anscheine nach ist diese Form viel häufiger, als man derzeit annimmt. Riedel hat nachdrücklich auf sie hingewiesen und betont, daß die Lues kaum je auf die Gallenblase beschränkt sein dürfte; fast stets sei die Leber mitbeteiligt. Ein von ihm mitgeteilter Fall ist vollkommen sichergestellt, während bei den anderen ein hoher Grad von Wahrscheinlichkeit für die luetische Natur der Erkrankung spricht.

Der erste Fall betrifft eine 52jährige Frau. Fünf Kinder, kein Abortus. Seit einem Jahre heftige Schmerzen in der Gallenblasengegend. Oft Erbrechen, Frost, Hitze. Kein Ikterus. Die Gallenblase ist prall gespannt, sehr druckempfindlich. Remittierendes Fieber. Die klinische Diagnose lautete auf Cholelithiasis. Operation: Keine Steine, Pericholezystitis, in der Leber zahlreiche, bis apfelgroße Knoten. In der Gallenblase nur eingedickte Galle. Jodgebrauch ein halbes Jahr lang. Patientin fühlte sich ganz gesund. Noch zehn Jahre nach der Operation keine Schmerzen in der Lebergegend.

Das klinische Bild entspricht nicht nur in Riedels, sondern auch in anderen Fällen dem einer Cholezystitis. Heftige Schmerzanfälle im Oberbauche mit Resistenz in der Gallenblasengegend und Druckempfindlichkeit dieser Region. Häufig Fieberbewegungen mit Schüttelfrösten, mitunter kontinuierliches Fieber (so in dem unter falscher Diagnose operierten Falle Hubers 6 Monate lang). Ikterus ist nur selten vorhanden, so in einem Falle von G. Quincke, in welchem

unter der Annahme einer Cholezystitis laparotomiert wurde. Perihepatitische Verdickungen und das herangezogene Netz können einen Gallenblasentumor vortäuschen, manchmal hingegen ist die Gallenblase ausgesprochen vergrößert, enthält aber keine Konkremente.

Eine 39 jährige Kranke meiner Beobachtung litt seit zwei Jahren an heftigen Schmerzen in der Gallenblasengegend und an Ikterus. Seit einem Jahre Fieber, oft Schüttelfröste, dann Nachtschweiße. Die erste Untersuchung (1919, Konsilium mit Dr. Stern) ergab eine deutliche, recht empfindliche Resistenz in der Gallenblasengegend. Die Leberoberfläche glatt, kein perihepatitisches Reiben. Die Milz ein wenig vergrößert, derb, nicht druckempfindlich. Die Wassermannsche Reaktion war im Blut positiv. Die Röntgenuntersuchung des Magendarmtraktes ergab keine Besonderheiten. Der Magensaft etwas hyperazid. Blut: 80% nach Fleischl, 7800 Leukozyten, Mengenverhältnisse der einzelnen Formen normal. Das Fieber verschwand rasch unter der sofort eingeleiteten antiluetischen Behandlung. Patientin erhielt Jod innerlich, Modenol und Salvarsaninjektionen. Die Schmerzen hörten sehr bald auf. Der Milztumor war noch zwei Jahre später vorhanden, die anderen Erscheinungen sind nicht wiedergekehrt.

2. Die Gallenblasensyphilis unter dem Bilde des Karzinoms. Von dieser interessanten Form habe ich zwei Fälle, darunter einen mit Autopsie gesehen.

Die erste von mir beobachtete Kranke war ausgesprochen kachektisch und dunkelikterisch. Sie klagte über sehr heftige Schmerzen in der Lebergegend, Schwäche, Appetitlosigkeit, Fieber mit zeitweiligen Schüttelfrösten. Patientin hatte nie abortiert, mehrere gesunde Kinder und war bis zum Beginne ihrer jetzigen Erkrankung stets wohlauf gewesen. Patientin hatte bereits vor mir viele Ärzte konsultiert. Die Diagnose hatte überall auf Leber- resp. Gallenblasenkarzinom gelautet. Bei der ersten Untersuchung (im Jahre 1909) fand ich in der Gallenblasengegend eine sehr derbe, druckempfindliche Resistenz, das benachbarte Lebergewebe anscheinend infiltriert, sehr hart, auch der Leberrand auffallend dick; an der Leberoberfläche einige Knoten zu tasten. Die Milz war kaum vergrößert; kein Aszites. Der übrige Befund an den inneren Organen normal. Natürlich dachte auch ich an Gallenblasenkarzinom mit Metastasen, machte aber doch noch, mehr solatii causa den Versuch einer Jod-Hg-Behandlung mit geradezu überraschendem Erfolge. Schmerzen und Fieber verschwanden plötzlich, die Resistenz wurde kleiner, der Allgemeinzustand hob sich rapid, das Gewicht stieg stark an. Patientin schrieb mir vor einigen Monaten (12 Jahre seither verflossen), daß sie sich ganz wohl fühle.

Es ist bekannt, daß eine Form des Gallenblasenkarzinoms durch die Entwicklung einer sehr harten Resistenz und durch eine Infiltration der benachbarten Leberpartien charakterisiert ist. Gerade diesen Palpationsbefund haben wir in den eben erwähnten und in einem zweiten Falle, bei einer älteren Frau erhoben. Auch im letzteren Falle waren Knoten in der Leber tastbar, bestand Ikterus und schwere Kachexie. Patientin hatte sechs gesunde Kinder, nie abortiert. Seit einigen Monaten unregelmäßiges, oft hohes Fieber. Spontane heftige Schmerzen in der Lebergegend seit Beginn des Leidens, anscheinend waren Knochenmetastasen vorhanden. Aszites war nachweisbar. Die Autopsie zeigte eine gummöse Veränderung der Leber und Gallenblase, Gummen der Knochen.

Da das Gallenblasenkarzinom nur eine geringe Druckempfindlichkeit aufweist und zumeist fieberlos verläuft, dürften große Schmerzhaftigkeit und Fieber eher an Lues der Gallenblase oder an entzündliche Komplikationen in der Nachbarschaft einer veränderten Cholezystis denken lassen (z. B. Durchbruch eines Steines gegen die Bauchdecken zu).

Auch die ausgeheilte Lebersyphilis führt öfters zur Abschnürung eines Leberlappens in der Gallenblasengegend, welcher bei der Palpation den Eindruck einer vergrößerten Gallenblase hervorruft.

3. Diffuse interstitielle Hepatitis syphilitica mit gleichmäßiger Vergrößerung der Leber. Die Untersuchung zeigt häufig eine gleichmäßige Ver-

größerung der Leber mit Resistenzzunahme; die Leberoberfläche kann vollkommen glatt sein. Das Organ präsentiert sich dann als großes Gebilde mit plumpen, stark verdicktem Rand, welches manchmal, aber nicht immer druckempfindlich ist. Mitunter hört und fühlt man perihepatitisches Reiben. Ikterus und Aszites fehlen zumeist, hingegen ist regelmäßig eine Milzschwellung vorhanden. Manchmal aber sind die für Lebersyphilis so charakteristischen tiefen Einkerbungen zu tasten. Diese Form der fieberhaften Leberlues ist eine oft beobachtete; die Diagnose wird kaum verfehlt, wenn der Arzt nur an die Möglichkeit einer Syphilis denkt. Fälle dieses Typus sind von Dammert, Géronne, Gerhardt, Pariser, Klemperer, Hermann, Mannaberg u. a. beschrieben. Ich habe mehrere Beobachtungen selbst erheben können. Besonders häufig kommt dieser Form der intermittierende Fiebertypus zu.

4. Die grobknotige Lebersyphilis. Sie entspricht einem öfters beobachteten Bilde. Die Leberoberfläche ist uneben, grob gebuckelt; oft sind mehrere Tumoren palpabel, manchmal nur ein einziger großer. Die vorwiegende Volumzunahme des linken Lappens findet sich nicht selten in der Literatur hervorgehoben. Spontane Schmerzen, Druckempfindlichkeit und perihepatitisches Reiben gehören wie bei den anderen Formen der Lebersyphilis zu den häufigen Symptomen. Infolge der Perihepatitis leiden häufig sowohl die respiratorische, wie auch die seitliche Verschieblichkeit der Leber (Gerhardt). Bisweilen besteht Ikterus, manchmal auch Kachexie. Das recht oft vorhandene Fieber ist nicht von bestimmtem Typus, manchmal ausgesprochen intermittierend, manchmal remittierend (Stauder). Verwechslungen mit Leberkrebs ist die Regel, besonders da Leberkarzinom nicht selten febril verläuft. Pel, Hoppe-Seyler, Gerhardt, Madelung und viele andere weisen auf die Möglichkeit einer solchen Verwechslung hin. Allerdings kommt dem Leberkrebs ein Milztumor nicht zu und die Berücksichtigung dieses Momentes hat mich einige Male vor einer, für den Patienten fatalen Fehldiagnose bewahrt. Auch ist in manchen Fällen die Entwicklung der Knoten relativ langsam und der allgemeine Ernährungszustand besser, als es die schwere Leberveränderung erwarten ließe. Die Bevorzugung des linken Leberlappens und die nächtliche Exazerbation der Schmerzen können gelegentlich für die Diagnose einer luetischen Leberveränderung verwertet werden.

In einem von mir mit Dr. Ciurcu gesehenen Fall, einen etwa 45jährigen Rechtsanwalt betreffend, hatte sich unter Ikterus und unter unregelmäßigem Fieber ein enormer, grobhöckeriger Lebertumor ausgebildet. Die Geschwulst war sehr derb, mäßig druckempfindlich. Kein Aszites, Milztumor deutlich. Die Krankheit hatte sich im Verlaufe eines Jahres unter ziemlich lebhaften Schmerzen entwickelt, der Patient war abgemagert, aber nicht ausgesprochen kachektisch. Lues wurde negiert. Bis dahin war die Affektion als Krebs angesprochen, die Milzschwellung auf eine alte Malaria bezogen worden. Wassermannsche Reaktion positiv. Eine antiluetische Kur mit Jod, Hg, Salvarsan brachte rasche Rückbildung der Tumoren, Verschwinden des Fiebers und ausgiebige körperliche Erholung. Ein Jahr später war das Befinden ein vorzügliches.

In anderen Organen auftretende Gummigeschwülste finden ihre Deutung als Metastasen. So dachte man bei der 31jährigen Kranken Günthers noch nach der Probelaparotomie an metastatische Tumoren.

5. Lebersyphilis unter dem Bilde des Abszesses. Das unregelmäßige Fieber, häufige Schüttelfröste und profuse Schweiße, Abmagerung können im Verein mit zirkumskripter Druckempfindlichkeit und einer lokalen Anschwellung der Leber den Verdacht auf Leberabszeß hervorrufen. Ein Ansteigen

der Leberdämpfung gegen die Axilla zu, bisweilen die Anamnese (Dysenterie, Aufenthalt in den Tropen) können die Vermutung stützen. Über solche Beobachtungen berichten Pel u. a. Klemperer dachte in einem seiner Fälle an Leberabszeß; die Leber war vergrößert, hatte aber eine ebene Oberfläche, einen glatten Rand und normale Konsistenz. Auch in den Fällen von C. A. Ewald und J. Israel kam Leberabszeß in Betracht; in ersterem Falle waren sogar wiederholt Probepunktionen vorgenommen worden. Der Kranke Reyes hatte keine Leukozytose; dieser Umstand bewog Reye, die ursprüngliche Diagnose Leberabszeß aufzugeben. Der erste Kranke von Kirchheim wurde unter der Annahme eines subphrenischen Abszesses geführt und operiert. In der Tat wurde transpleural ein wenig Eiter entleert; autoptisch fand man aber in der Leber einige große Gummen.

Vor mehr als 25 Jahren habe ich während meiner Assistentenzeit bei Schrötter (Wien) einen Kranken beobachtet, welcher die Erscheinungen einer subphrenischen Eiterung mit sehr hohem Fieber darbot. Ich ließ den Kranken durch C. Ewald operieren. Bei der Laparotomie fand man die ganze Leber mit grauweißen Knoten durchsetzt und brach deshalb sogleich die Operation ab. Ich gab dann dem sehr heruntergekommenen Kranken mehr des Trostes wegen Jodnatrium intern, welches geradezu zauberhaft wirkte. Das Fieber verschwand wie mit einem Schlag; der Kranke erholte sich zusehends von Tag zu Tag, besonders als eine Inunktionskur angeschlossen wurde. Ich habe den Kranken lange Jahre später wieder bei bestem Wohlbefinden wiedergesehen.

Für die Differentialdiagnose ist die positive Wassermannsche Reaktion nicht ausschlaggebend, da auch ein Syphilitiker einen Leberabszeß akquirieren kann. So war in einem von mir diagnostizierten, von J. Schnitzler mit Erfolg operierten Falle von Leberabszeß zuerst Syphilis der Leber mit Rücksicht auf die Antezedentien angenommen worden. Andererseits spricht auch eine überstandene Dysenterie nicht unbedingt für eine Lebereiterung, wie die Literatur der Leberlues beweist (cf. Pel). Nach meiner Ansicht ist das Schwergewicht auf den Nachweis einer neutrophilen Leukozytose zu legen, welche eher für den Abszeß spricht. Der Effekt einer Jodtherapie (sofortiger Temperaturabfall) oder Entfieberung nach vorausgegangener Temperaturerhöhung, sowie das Vorhandensein eines sehr großen, derben Milztumors würden eher eine Lebersyphilis vermuten lassen.

Bezüglich der **Therapie** sei hervorgehoben, daß nach dem Urteil sehr vieler Autoren, von welchen ich u. a. nur Klemperer, Israel, Mannaberg, Ewald, Pariser, Dammert, Nocht, Pel, Géronne, Sobernheim, Gerhardt, Bäumler, Riedel, Huber, Quincke, Lipman, Reye, Imhof-Bion, Mense, Stauder, R. Bauer, Bialokur, A. Cahn, Osler, Baer nenne, in der Regel größere Dosen Jod oder Quecksilber, mitunter erst Salvarsan oder Zittmann-Dekokt in kurzer Zeit das Fieber zum Verschwinden bringen und eine Besserung des Allgemeinzustandes herbeiführen. An dieser Stelle sei eine Warnung bezüglich gehäufter Anwendung größerer Salvarsandosen angebracht. Wir haben eine solch ungewöhnliche Zunahme von Ikterusfällen mit Leberschwellung bei Luetischen nach forcierter Salvarsanbehandlung gesehen, daß man daraus auf eine erhöhte Empfindlichkeit der Leber bei Syphilis gegenüber dem Salvarsan schließen möchte. Wenn die Leber zweifellos durch syphilitische Produkte geschädigt ist, wie bei den eben besprochenen fieberhaften Formen, könnte eine energische Salvarsanbehandlung gelegentlich deletäre Folgezustände (akute gelbe Atrophie) nach sich ziehen.

III. Fieberhafte Gelenks-Syphilis.

Die Gelenklues mit Fieber ist seit langen Jahren gekannt. Bäumler hat die unter dem Bilde des akuten Gelenkrheumatismus verlaufende Form vor einem halben Jahrhundert richtig geschildert, Duffin, Bäumler, Berkley Hill verdanken wir als Resultat ihrer Untersuchungen einen eingehenden Bericht, welcher auch die Mitteilung mehrerer Fälle von „syphilitischem Rheumatismus" enthält. Diese Beschreibungen wurden aber vollkommen vergessen, so daß man in der Syphilisliteratur fast regelmäßig den fieberlosen Verlauf der Gelenklues in den Spätstadien hervorgehoben findet. Ich habe dann im Jahre 1909 noch in Unkenntnis der Arbeiten von Bäumler und der englischen Autoren in der Wiener Gesellschaft für innere Medizin zweimal Kranke mit fieberhafter Spätsyphilis der Gelenke vorgestellt, W. Huzar publizierte 1913 aus meiner Abteilung einige weitere Fälle.

Im Gegensatze zu der öfters geäußerten Anschauung, daß Gelenksyphilis zumeist ohne Fieber einhergehe, muß ich auf Grund meiner Erfahrungen erklären, daß dies nur für bestimmte Formen zutrifft. Von der Betrachtung wollen wir die relativ häufigen, mitunter fieberhaften Gelenkaffektionen in den Frühstadien der Syphilis (Jastrebow, Rubin, Harttung) ausschließen. Bering ist der Ansicht, daß die von ihm beobachtete, in der Regel monartikuläre Form ganz ohne Fieber verlaufe. Allerdings finde ich in seiner Arbeit im Falle 2 (26jähriger Mann) akuten Beginn und mäßig hohes Fieber angegeben. Bäumler hat lange vorher einen Fall dieser Gruppe mit Erkrankung des Ellbogengelenks und morgendlichen Remissionen der Körpertemperatur mitgeteilt.

Die fieberhafte Gelenksyphilis läßt die Unterscheidung in verschiedene Gruppen zu. Ich möchte folgende Typen aufstellen.

1. Die hereditären syphilitischen Veränderungen der Kniegelenke. Die bei Jugendlichen beobachteten, zumeist doppelseitigen Gonitiden verlaufen unter dem Bilde einer chronischen, pastösen Schwellung. Die Haut ist blaß, das Gelenk mäßig druckempfindlich und macht den Eindruck eines fungös veränderten. In der Regel wird die Erkrankung mit Tuberkulose verwechselt (cf. Hippel, Jordan), obgleich doppelseitiger Kniegelenksfungus auf tuberkulöser Basis selten ist. Die regelmäßig vorhandene Keratitis parenchymatosa sichert die Diagnose. v. Hippel hebt hervor, daß nur in einzelnen Fällen Fieber beobachtet ist; ich habe die Affektion wiederholt gesehen, kann mich aber nur an einen Fall mit fieberhaftem Verlaufe erinnern, während in den anderen Fällen Fieber fehlte. Nach Einleitung der antiluetischen Behandlung klang das Fieber ab, während die parenchymatöse Keratitis noch weitere Fortschritte machte.

2. Subakute und chronische Formen unter dem Bilde eines chronischen Gelenk- und Muskelrheumatismus. Die Kranken haben eine zumeist nur mäßige Schwellung der Gelenke, Knarren und Schmerz bei Bewegungen derselben, sowie mehr oder minder stark ausgesprochene Druckempfindlichkeit der Gelenkenden. Manchmal sind auch den Gelenken nicht angehörende Knochenpartien aufgetrieben und empfindlich (Bäumler). Daneben besteht eine manifeste Druckschmerzhaftigkeit der Muskulatur, namentlich in der Nähe der befallenen Gelenke; auch fühlt man derbere Stellen in den Muskeln analog den Muskelschwielen. Von Zeit zu Zeit treten Fieberschübe auf, welche in der Regel nur

einige Tage anhalten und nur selten eine größere Intensität erreichen; die fieberfreien Intervalle können auch wochenlang dauern.

In einem jüngst von mir gesehenen Falle dieser Gruppe, einem 45jährigen Manne, war auch eine nächtliche Exazerbation der Schmerzen vorhanden. Erst dieser Umstand im Verein mit der positiven Wassermannschen Reaktion lenkten den Verdacht auf eine luetische Genese der Affektion. Der Kranke bekam nach jeder Hg- und Salvarsaninjektion hohes Fieber als Allgemein- und eine Zunahme der Gelenks- und Muskelschwellungen als lokale Reaktion.

Bäumler berichtet über folgenden Fall. 31jähriger Ingenieur. Verdacht auf Phthise. Das rechte Kniegelenk war schmerzhaft, auch das untere Ende der R. tibia war empfindlich; am Stirnbein eine Auftreibung. Es bestand remittierendes Fieber mit Schüttelfrösten. Nach Jodkalium innerlich verschwanden Fieber und alle übrigen Erscheinungen in kurzer Zeit.

3. Polyartikuläre fieberhafte Gelenksyphilis unter dem Bilde des akuten Gelenkrheumatismus. Dieser Typus entspricht dem von Duffin, Fothergill und Bäumler beschriebenen; er scheint ziemlich häufig zu sein, denn ich sehe alljährlich mehrere Kranke mit diesem Symptomenkomplex. Jedoch ist die Existenz solcher Formen offenbar weiten Ärztekreisen unbekannt. So weiß Bering in einer 1912 erschienenen Arbeit noch nichts davon. Auch Harttung erwähnt, daß diese Formen fast gar nicht gekannt sind, während Wysocki ihnen eine Beschreibung widmet. Das klinische Bild präsentiert sich folgendermaßen. Der Patient erkrankt mit Schwellung mehrerer Gelenke unter hohem Fieber. In der Regel sind die Extremitätengelenke betroffen, und zwar große und kleine ohne bestimmte Bevorzugung bestimmter Gelenke. In manchen Fällen sind allerdings vorwiegend die Kniegelenke vorwiegend betroffen (Huzar). Die Intumeszenz kann eine sehr beträchtliche, die Schmerzhaftigkeit ziemlich erheblich sein. Die Haut über den erkrankten Gelenken ist oft ödematös und gerötet. Mitunter sind nächtliche Exazerbationen der Schmerzen vorhanden. Die gewöhnliche antirheumatische Therapie versagt vollkommen, Salizylpräparate erweisen sich als wirkungslos. Eine Endokarditis gelangt nicht zur Entwicklung. Eitrige oder phlegmonöse Komplikationen gehören nicht zu dem Bild dieser Form. Auch die serösen Häute bleiben selbst bei langer Dauer des Leidens verschont. Die Röntgenuntersuchung zeigt öfters das Bestehen einer Periost-, nicht selten einer Knochenveränderung. So war in einem von mir vorgestellten Falle, einer 38jährigen Frau, röntgenologisch am distalen Ende des zweiten Metakarpus ein konsumptiver Prozeß vom Charakter einer luetischen Ostitis. In einem anderen von mir mitgeteilten Falle bestanden an den meisten Extremitätenknochen periostale gummöse Auflagerungen, Atrophie der Knochen und gummöse Knoten in den letzteren.

Das Fieber hält oft wochenlang, bisweilen monatelang an, hat manchmal remittierenden Charakter (Bäumler); Schüttelfröste belästigen bisweilen den Kranken. Auch profuse Nachtschweiße sind nicht selten. Die Wassermannsche Reaktion ist zumeist positiv. Die Krankheit ist manchmal überaus hartnäckig. Selbst eine energische antiluetische Behandlung drängt manchmal die Erscheinungen nur vorübergehend zurück: alsbald sind wieder Schwellungen und Fieber vorhanden. Deformierende Prozesse als Folgezustand länger bestehender Veränderungen sind nicht gerade selten (Huzar). Mitunter folgt ein chronischer, lange bestehender Hydarthros nach (Harttung). Nicht oft erkranken nach und nach verschiedene Gelenke (Fothergill, Bäumler), sondern der Prozeß betrifft immer wieder mit Vorliebe die zuerst geschädigten Gelenke.

Besonders oft ist dieser Typus der fieberhaften (Periost-, Knochen-) Gelenksyphilis bei erworbener Syphilis der Erwachsenen beobachtet (Bäumler, eigene Fälle, Huzar), jedoch hat schon Escherich in der Diskussion zu meinem früher erwähnten Falle über eine Beobachtung einer analogen, fieberhaften, multiplen, hereditär-luetischen Periostitis berichtet. Auch in diesem Falle war die Wassermannsche Reaktion positiv. Im Falle von Biermann (19jähriges Mädchen mit hereditärer Lues) war unter langwährendem Fieber eine Anschwellung mehrerer Gelenke erfolgt, welche sich nur schwer beeinflussen ließ.

Andere Zeichen einer konstitutionellen Syphilis können, müssen aber nicht vorhanden sein. Sie erleichtern wesentlich die Diagnose. So wies in einem unserer Fälle ein Spätsyphilid der Haut am Oberschenkel, in einem anderen eine mächtige Anschwellung des sternalen Anteiles der Klavikel auf die Genese des Gelenkprozesses hin.

Wir haben zumeist erst mit einer kombinierten Jod-, Hg-, Salvarsan-Behandlung Erfolge gehabt. Die beiden ersten Mittel allein brachten einem unserer Kranken stets nur vorübergehende Erleichterung. Erst Salvarsan brachte definitive Heilung. Biermanns Kranke war auch gegen Salvarsan refraktär, und verlor erst das Fieber nach Einnahme von Dekoktum Zittmanni, während Riedel Hg prompt wirken sah. Die älteren Autoren Fothergill, Duffin, Bäumler, Berkeley Hill rühmen die überaus günstige Wirkung größerer Jodkaliumdosen.

4. Die monartikulären und atypischen Formen. Mitunter ist selbst bei Ergriffensein eines einzigen Gelenkes Fieber vorhanden. So haben wir eine hochfieberhafte Erkrankung des rechten Handgelenkes bei einer alten Frau gesehen, welche mit großer Schwellung und früh einsetzenden Deformitäten verbunden war. Die nächtliche Exazerbation der Schmerzen, die Nutzlosigkeit der Salizyltherapie erweckten den Verdacht auf Syphilis, welcher durch die positive Wassermannsche Reaktion und durch den Röntgenbefund verstärkt, sowie durch das positive Ergebnis der antiluetischen Therapie erhärtet wurde. Schuchardt betont die Seltenheit fieberhafter monartikulärer Luesformen, jedoch haben wir wiederholt febrile Formen gesehen. In einigen unserer Fälle war eine mächtige ödematöse Schwellung der Extremität eine Begleiterscheinung des Gelenkprozesses. Wir haben fieberhafte luetische Arthritiden im Schulter-, Hand-, Knie- und in den Sprunggelenken beobachtet.

Kommt es zu einer eitrigen Einschmelzung und zu einer Eröffnung des Gelenkes, so hat man, wie auch Harttung hervorhebt, es mit einer Mischinfektion zu tun. Selbstverständlich kann sich dieser destruktive Prozeß unter hohem Fieber vollziehen, wie dies seit langen Jahren in der Literatur bekannt ist (Bäumler, Yvaren u. a.).

Im abgelaufenen Jahre hatten wir zwei Fälle, beide bei Frauen, beobachtet, welche eine Kombination einer syphilitischen und einer gonorrhoischen Gelenkaffektion wahrscheinlich machten. Beide Fälle betrafen jüngere Frauen mit einer hochfieberhaften, polyartikulären, salizylrefraktären Gelenkerkrankung, welche ohne Mitbeteiligung des Endokards verlief. Beide Patientinnen hatten nächtliche Exazerbation der Schmerzen, positive Wassermannsche Reaktion des Serums; auch der Röntgenbefund der erkrankten Teile wies auf Lues hin. Die antisyphilitische Therapie brachte aber keine völlige

Befreiung von dem Leiden. Die eine Kranke behielt eine extrem schmerzhafte Schwellung eines Sprunggelenkes, die andere eine analoge eines Kniegelenkes zurück. Die ersterwähnte Patientin erhielt versuchsweise Gonokokkenvakzine subkutan. Jede Injektion löste eine starke lokale Reaktion mit Rötung und Zunahme der Schwellung aus und rief hohes Fieber hervor. Rascher Nachlaß der Reaktionserscheinungen und der spontanen Schmerzen bewogen uns, die Behandlung fortzusetzen, welche zu einer vollständigen Mobilisierung des Gelenkes führte. Ganz ähnlich waren der Verlauf und die lokalen, wie allgemeinen Reaktionserscheinungen, im anderen Falle nach Einleitung der Behandlung mit Gonokokkenvakzine. In diesem Falle aber ließ der günstige therapeutische Endeffekt länger auf sich warten und erfolgte erst nach Stauungsbehandlung und länger fortgesetzten Milchinjektionen. In beiden Fällen konnten, wie dies so häufig vorkommt, weder im Vaginal- noch im Urethralsekrete Gonokokken nachgewiesen werden, wurde aber ein Ausfluß aus der Scheide in früherer Zeit zugegeben. In beiden ist die Mischinfektion nur wahrscheinlich, aber nicht strikt bewiesen.

IV. Die fieberhafte Syphilis des Respirationstraktes und der Pleura.

Die hieher gehörenden Erkrankungen lassen sich in folgende Gruppen bringen: 1. Vorwiegende Affektion der oberen Luftwege, des Larynx, der Trachea und der Bronchien. 2. Infiltration der Lungen vom Charakter indurativer Prozesse mit Bronchiektasie und Gangrän. 3. Entzündliche Lungenveränderungen nach Abdominalprozessen und Lungeninfiltrationen ohne diese Ätiologie. 4. Pleuritis.

1. Lange währende fieberhafte Affektionen der oberen Luftwege sollten immer auch den Verdacht auf eine syphilitische Affektion wachrufen. Auch ist sicher mancher Fall einer lange dauernden Bronchitis mit Fieber nicht auf Tuberkulose oder auf eine andere Infektion, sondern auf Syphilis zu beziehen. In der Regel denkt man gar nicht an diese Möglichkeit, obgleich sie für Therapie von der größten Wichtigkeit ist.

Schegelmann berichtet über zwei in diese Gruppe gehörende Fälle. Beide Male hatte man Phthise angenommen, da außer dauerndem Fieber und Störung des Allgemeinzustandes Nachtschweiße an diese Krankheit denken ließen. Im ersten Falle war der Prozeß hartnäckig, nach Jodgebrauch erst Schwinden des Fiebers, dann entwickelte sich ein Infiltrat des linken Unterlappens, welches sich allmählich rückbildete. Die Krankheitsdauer war in beiden Fällen sehr beträchtlich. Langanhaltender Husten mit trockener Bronchitis war neben dem hartnäckigen Fieber das dominierende Symptom. Der eine Kranke hatte einen Defekt des Nasenseptums, der andere ein Geschwür am Septum narium und Ozäna. In beiden Fällen brachten nach therapeutischen Mißgriffen Jod und Hg, im zweiten Salvarsan Heilung.

Imhof-Bion berichtet ebenfalls über zwei fieberhafte Fälle von Lues, welche unter dem Bilde einer Bronchitis verliefen.

Pariser betont, daß in seinen beiden febrilen Fällen ein hartnäckiger Husten bestand. Eine langdauernde Bronchitis erweckte die Meinung, daß Tuberkulose vorhanden sei. Die antisyphilitische Therapie beseitigte sowohl das Fieber, als auch den Husten in kurzer Zeit.

Da wir wissen, daß in den Spätstadien der Syphilis in den Bronchien ulzerative Prozesse zur Ausbildung gelangen, welche mitunter eine recht beträchtliche Ausbreitung gewinnen können, ist das Fieber bei der Syphilisbronchitis verständlich. Ich habe selbst mehrmals bei Lues des Larynx mit begleitender

Bronchitis länger währendes Fieber beobachtet. Auch sind manchmal Vereiterungen von Lymphdrüsen am Lungenhilus mit Druck auf die Bronchien Ursache hartnäckigen Hustens und länger währenden Fiebers. Ein von mir an anderer Stelle publizierter Fall hatte, wie ich hier nachtragen möchte, durch Wochen hindurch erhebliches Fieber.

2. **Die luetische Infiltration der Lunge** entwickelt sich in der Regel ohne Fieber. Nur eine hinzutretende Komplikation, wie Gangrän oder Eiterung, ruft eine Erhöhung der Körpertemperatur hervor. Jedoch gibt es ausnahmsweise indurative Prozesse, welche sich rasch unter Fieber entwickeln. Es scheinen sehr schwere Krankheitsformen zu sein, welche das Leben bedrohen.

Der 44jährige Kranke von Sobernheim akquirierte im Anschluß an ein Trauma der linken Skapula daselbst ein Gumma. Seither Atemnot, Husten, Schüttelfröste, Fieber. Rasch entwickelte sich über der ganzen linken Lunge eine mächtige Dämpfung; der Auswurf war eitrig. Jod war ohne Einfluß. Eine Hämoptoe beendete die Erkrankung. Die Autopsie zeigte Induration der ganzen linken Lunge mit Bronchiektasien. Knötchen in der Lunge; die Bronchialdrüsen waren verkäst.

In den letzten Jahren hatten wir einen Kranken mit einer schweren Form der Syphilis in Beobachtung. Acht Monate post infectionem waren bereits meningo-enzephalitische Erscheinungen vorhanden, welche sehr an progressive Paralyse anklangen, aber bald zurückgingen. Sechs Jahre nach der Infektion entwickelten sich unter hohem Fieber indurative Prozesse des rechten Unterlappens mit Bronchiektasien. Zu gleicher Zeit waren wieder Gehirnerscheinungen hervorgetreten. Unter antiluetischer Behandlung verschwanden das Fieber und die Gehirnerscheinungen, während die Bronchiektasien persistierten. Die Wahrscheinlichkeit einer Lungenlues ist auch in diesem Falle gegeben.

3. Eine Untergruppe bilden jene Fälle, welche im Anschluß an eine **subphrenische Veränderung** Lungeninfiltrate akquirieren.

Kirchheim berichtet über zwei Beobachtungen. In beiden Fällen war der rechte Unterlappen der Sitz der Veränderungen. Bei einem 21jährigen Manne mit Pneumonie des rechten Unterlappens und des Mittellappens verlief das Fieber remittierend mit abendlichen Exazerbationen. Nach sechs Wochen ging das Infiltrat zurück, aber es entwickelten sich Kachexie und Lebervergrößerung. Kein anfänglicher Schüttelfrost, kein Auswurf. Unter der Diagnose eines subphrenischen Abszesses wurde eine transpleurale Eröffnung eines walnußgroßen Abszesses in der Zwerchfellkuppe vorgenommen. Die Autopsie ergab eine Hepatitis gummosa mit großen Herden. In der Lunge eine fibröse Schwiele.

Der zweite Fall betraf einen 24jährigen Mann mit chronischer Pneumonie des rechten Unterlappens und Hämoptoe. Mäßig hohes, immer wiederkehrendes Fieber. Später rechtsseitige seröse Pleuritis, welche mehrfache Punktion erforderte. Allmählicher Temperaturanstieg, langwährende Hämoptoe und reichlicher, eitriger Auswurf ohne Tuberkelbazillen. Nach fünfmonatlicher Krankheitsdauer rechtsseitiges Empyem. Rippenresektion mit Drainage; trotzdem hielten Fieber und Auswurf an. Syphilis wurde zugegeben. Autopsie: Rechter Unterlappen induriert, Bronchiektasien und ein Abszeß unter dem Diaphragma, welcher mit einem zerfallenden Lebergumma in Verbindung stand.

In beiden Fällen waren in der Höhe der Diaphragmakuppe Lebergummen nekrotisiert. Die Entzündung ging durch das Zwerchfell auf den rechten Unterlappen über.

In anderen Fällen entwickelt sich ohne vorausgegangene abdominelle Erkrankung in der Lunge ein entzündliches Infiltrat unter Fieberbewegungen. (Wir haben nur die Verhältnisse beim Erwachsenen im Auge.)

So berichtet Kraus über einen fieberhaften Fall, welcher im Röntgenbilde ein breites Schattenband über dem Mittellappen darbot. Über dem Aryknorpel war ein Infiltrat vorhanden. Unter Fieber entwickelten sich auch Gehirnsymptome. Der Kranke war unter der Diagnose Lungentuberkulose der Anstalt zugewiesen worden. Die Wassermannsche Reaktion war positiv; Syphilis wurde zugegeben.

Ich habe vor Jahren über einen Fall berichtet. Ein junges Mädchen wird von der Hautklinik nach Abschluß einer antiluetischen Behandlung wegen hohen Fiebers auf meine Station verlegt. Es wurde ein rechtsseitiges Unterlappeninfiltrat festgestellt; Sputum fehlte. Patientin fieberte andauernd hoch. Wassermannsche Reaktion im Serum negativ. Da das Infiltrat sich nach mehrwöchentlicher Beobachtung nicht geändert hatte, das hohe Fieber anhielt, versuchte ich neuerlich eine Hg-Behandlung, welche von rascher Entfieberung und Rückbildung des Infiltrates gefolgt war. Sofort nach dem Aussetzen der spezifischen Behandlung entwickelte sich wieder unter Fieber ein Infiltrat an der gleicheu Stelle. Zweimal konnten wir noch das gleiche Spiel beobachten, bis nach einer besonders energischen Hg-Behandlung der lokale Prozeß und das Fieber nicht wiederkehrten.

Der Nachweis von Spirochäten im Sputum ist, soweit mir bekannt, bisher nicht geglückt.

Die in der Literatur mitgeteilten Fälle von Lungen- oder Pleurasyphilis dürfen nicht ohne weiteres akzeptiert werden, so daß das zur Beurteilung der Frage vorliegende Material außerordentlich zusammenschrumpft. Oft genügt dem Autor die Feststellung, daß eine Pneumonie oder eine Pleuritis bei einem Syphilitiker angetroffen wurde, um die Erkrankung mit der Marke Lues der Lunge und der Pleura zu signieren. Fällt die Rückbildung dieser Prozesse mit der Einleitung einer spezifischen Behandlung zusammen, so scheint vielen Autoren der kausale Zusammenhang feststehend.

Seit langen Jahren bemühen wir uns, die Diagnose der Pleurasyphilis auf eine exaktere Grundlage zu stellen. Unter den vielen Syphiliskranken mit pleuralem Exsudate haben wir bisher erst zwei Fälle, bei welchen die Annahme einer Pleurasyphilis etwas besser fundiert ist. In beiden, mäßig fieberhaften Fällen konnte neben anderen Zeichen einer Spätlues im Pleuraexsudate die Wassermannsche Reaktion nachgewiesen werden, wie wir dies seit den Untersuchungen von Roger-Sabareanu kennen. Aber es kam noch hinzu, daß die Komplementablenkung stärker als im Blute war. Jedoch konnten auch in diesen Fällen im Exsudate keine Spirochäten nachgewiesen werden. Erst ein solcher von mir vor Jahren geforderter Befund oder der positive Tierversuch würde eine sichere Diagnose ermöglichen.

Unter diesem Vorbehalte möchten wir registrieren, daß ein von mir früher erwähnter Fall, ebenso wie einer von Nikulin unter dem Bilde einer trockenen, febrilen Pleuritis verliefen.

Die serösen oder hämorrhagischen Pleuritiden bei Syphilitikern, wie sie von Sergent, Gaucher, Dieulafoy u. a. beschrieben sind, können wegen der unsicheren Diagnose hier nicht Gegenstand der Erörterung sein.

V. Fieberhafte Lues des Zentralnervensystems.

Die Durchsicht der Literatur ergibt, daß von den meisten hervorragenden Neurologen Fieber bei Spätlues des Zentralnervensystems entweder völlig negiert oder doch als sehr seltenes Vorkommnis betrachtet wird. Im Gegensatze hierzu ist die **hochfieberhafte, akute Meningitis im Sekundärstadium der Lues** ein jetzt klinisch gut gekanntes, auch anatomisch studiertes Bild. Wenige Monate nach dem Initialaffekt entwickelt sich in diesen Fällen ein fieberhafter, meningealer Symptomenkomplex: Nackensteifigkeit Rigidität der Wirbelsäule, Kernigsches Symptom, Kopfschmerz, Schwindel, Erbrechen, Somnolenz. Bisweilen werden Agitation und epileptiforme Anfälle beschrieben. Der Liquordruck ist öfters erhöht, der zytologische Befund weist Pleio- und Lymphozytose

auf. Der ganze Symptomenkomplex zeigt eine gewisse Übereinstimmung mit dem einer tuberkulösen Meningitis; in mehreren Fällen war auch Lungentuberkulose vorhanden. Der günstige Effekt einer antiluetischen Behandlung wird im Verein mit dem übrigen Befund für die Annahme eines syphilitischen, meningealen Prozesses verwendet (so Nino Samaja). Es sind auch die Resultate von Autopsien von Sicard - Roussy und Ballet - Barbé publiziert. In beiden Fällen waren intensive Infiltrate in den Meningen, resp. in den Subarachnoidalräumen, Peri- und Endovaskulitis der Spinalgefäße vorhanden. Eine stattliche Literatur beschäftigt sich mit dieser Form (Drouet, Boidin-Weil, Sicard - Roussy, Ballet - Barbé, Loeb, Neumann, Oettinger-Hamel, Desnos, Miriel, Samaja, G. Bock u. a.).

Die **syphilitische Spätmeningitis und Meningoenzephalitis** hingegen verläuft weit seltener mit Temperaturerhöhungen. Wunderlich hat schon bei Hirnsyphilis remittierendes Fieber gesehen. Rumpf hält das Fieber für ein außerordentlich seltenes Zeichen einer zentralen Lues. Uhthoff erwähnt zwei Fälle von Syphilis cerebro-spinalis mit Fieber. Der hochfebril verlaufende Fall v. Hößlins gehört nicht hierher, da auch gleichzeitig Tuberkulose bestand, Buttersack spricht von einem fieberhaften Fall. Der so überaus erfahrene H. Oppenheim schreibt: Ich habe selbst einige Fälle beobachtet, in welchen die meningealen Reizerscheinungen der Lues von Temperatursteigerung begleitet waren. An anderer Stelle betont er, daß bei Hirnsyphilis geringe Fieberbewegungen von atypischem Charakter (zeitweilige Erhöhungen von unregelmäßigem Typus bis 38,5) nicht selten sind. Es kann auch nicht in Abrede gestellt werden, daß manchmal hohes Fieber auftreten kann, jedoch muß ein Irrtum in der Diagnose oder eine Komplikation ausgeschlossen sein. Eine Beteiligung des Pons oder der Medulla oblongata, deren Läsionen besonders oft mit Fieber einhergehen, können diese Erscheinungen hervorrufen.

Auch Hirschl - Marburg bemerken, daß Fieber mitunter vorhanden sei; möglicherweise ist die Lokalisation des Prozesses für die Erklärung dieser Erscheinung heranzuziehen.

Forster (Berlin) erwähnt kurz, er hätte einen Kranken mit luetischer basaler Meningitis und Fieber (bis 38,9°) beobachtet.

Nonne sah selbst in einigen zweifellos syphilitischen Fällen von Basilarmeningitis eine geringe Erhöhung der Körpertemperatur. Dadurch büßt nach Nonne dieses Symptom differentialdiagnostisch sehr an Wert gegenüber der tuberkulösen Meningitis ein.

Strasman berichtet ausführlich über zwei Fälle von Syphilis des Zentralnervensystems mit Fieber.

Der erste betrifft einen 28jährigen Mann mit schwerer, frühzeitig behandelter Lues maligna. Die Erscheinungen rezidivierten immer wieder. Drei Jahre post infectionem bestand Pupillardifferenz, träge Reaktion, Parese des linken Armes, geringe Ataxie. Während der ganzen Beobachtungsdauer — 5 Monate lang — war Fieber vorhanden. Eine im Beginne akquirierte Lymphadenitis axillae klang bald ab; in den späteren Monaten war keine fiebererregende Krankheit nachzuweisen, als die syphilitische Affektion des Zentralnervensystems. Hg, Jod waren ohne jeden Einfluß, Atoxyl nur von vorübergehendem. Die Erkrankung war schwer, das Fieber unregelmäßig, relativ hoch, der Prozeß unbeeinflußbar. Zeitweilig war Incontinentia alvi, häufiger imperativer Harndrang vorhanden, ohne Änderung des Harnes. — Eine Autopsie liegt nicht vor.

Zweiter Fall. 26jähriger Mann, welcher in Indien an Syphilis erkrankte. Er litt später an hartnäckigen Gelenksschwellungen. Schon 10 Monate nach stattgehabter Infektion

trat Paraplegie von wechselnder Intensität auf; an den unteren Extremitäten war eine dissoziierte Empfindungslähmung ausgebildet. Im weiteren Krankheitsverlaufe war eine Incontinentia urinae et alvi vorhanden. Während der ganzen Beobachtungszeit bestand ziemlich hohes Fieber (37,5—38,5°), ohne eine andere fiebererregende Krankheit als die syphilitische Affektion des Zentralnervensystems. (Die Harninkontinenz ist relativ spät eingetreten, und von einer Zystitis wird in der Arbeit nichts bemerkt — immerhin wäre in der Mitteilung der Hinweis auf das Fehlen einer Zystitis von Wichtigkeit gewesen, um den Fall als vollkommen einwandfrei betrachten zu können.) Die Autopsie ergab eine diffuse Meningoenzephalitis, besonders an der Basis, aber auch in der Großhirnrinde. Meningitis gummosa mit reichlichen Spirochäten im Zentralnervensystem (in den Nervenscheiden, den Lymphscheiden kleiner Gefäße, in der Wand größerer Arterien, in den Meningen und bindegewebigen Septen usw.). In allen anderen Organen wurden Spirochäten vermißt.

Schon vor Jahren habe ich mitgeteilt, daß ich drei Fälle von hochfieberhafter Spätlues der Meningen ohne Komplikationen gesehen habe. Zwei Kranke waren mir in Epidemiezeiten unter der Diagnose epidemische Meningitis zugewiesen worden. In allen Fällen waren schwere meningeale Symptome: Nackensteifigkeit, Kopfschmerz, Kernigsches Symptom, Erbrechen, auch Pulsverlangsamung vorhanden. Delirien bestanden in keinem der drei Fälle. Der Liquordruck war erhöht; bei zwei Kranken trat eine massive Koagulation des klaren Liquors ein, so daß eine dicke, weißliche Membran abgesondert wurde. Lymphozytose bestand in allen drei Fällen.

Erst das Resultat der Liquoruntersuchung und die positive Wassermannsche Reaktion führte bei einer Kranken zur richtigen Diagnose. Dann erst fanden wir auch charakteristische Knochenveränderungen am Schädel. In allen Fällen brachte erst eine antisyphilitische Behandlung ein Verschwinden des Fiebers und der meningealen Symptome. Aber wie bei den nicht fieberhaften Formen der Meningo-Encephalo-Myelitis luetica zeigte sich die Hartnäckigkeit der lokalen Erscheinungen durch Lokalrezidive. Dreimal kehrten in einem Falle Fieber und meningeale Symptome zurück und verschwanden wieder nach antiluetischer Behandlung.

Vor einigen Monaten hatten wir Gelegenheit, einen autoptisch verifizierten Fall einer Meningo-Encephalitis luetica mit Fieber zu beobachten.

Josef B., 58 Jahre alt, Badediener, aufgenommen am 6. November 1921 auf die 3. Medizinische Abteilung des allgemeinen Krankenhauses in Wien.

Anamnese: Familiengeschichte ohne Besonderheiten. 1911 venerische Infektion, welche mit Schmierkur behandelt wurde. 1920 plötzliche Bewußtlosigkeit durch eine Stunde mit nachfolgender Aphasie und rechtsseitiger Körperlähmung. Allmähliche Rückbildung. Vor zwei Wochen Frösteln, Appetitlosigkeit, Schmerz im Rücken und Kopfschmerz. Seither häufiges Erbrechen, unabhängig von der Nahrungsaufnahme; oft tritt Schwindel auf. Arme und Beine sind schwächer geworden, der Gang wurde immer schlechter, so daß Patient nicht mehr allein gehen konnte. Die Harnentleerung wurde seltener und erschwert; Stuhl angehalten. Andauernde Kreuzschmerzen. Kein Potus oder Abusus nicotianus.

Der Kranke stand bis zu seinem Tode 18 Tage lang an der Abteilung in Beobachtung. In den ersten Tagen war die Temperatur nur mäßig erhöht, in den letzten 16 Lebenstagen bestand aber kontinuierliches Fieber zwischen 38° und 39° mit einzelnen, nur Stunden währenden Remissionen bis 37,5°. Eine andere Ursache als die zentrale Erkrankung war klinisch nicht eruierbar.

Aus dem Status nervosus: Sensorium frei. Zeitweilig heftige Kopfschmerzen. Dauernde mäßige Tachykardie. Schädel nicht druck- oder klopfempfindlich, röntgenologisch normal. Doppelseitige Stauungspapille, Hirnnerven sonst frei; Larynxbefund normal, Kochlearisbefund normal, Vestibularis gleichmäßig übererregbar. (Dieser Befund spricht für eine allgemeine Druckerhöhung — Doz. Ruttin.)

Es besteht ein starker Opisthotonus; Nackensteifigkeit, Druckempfindlichkeit der Halswirbelsäule. Die Drehbewegungen des Kopfes sind frei. Das Kernigsche Symptom ist ausgesprochen positiv. An den oberen Extremitäten bestehen keine motorischen Störungen, die Sehnenreflexe sind gesteigert. Die oberflächliche Sensibilität ist normal. Die Lageempfindung und das Gefühl für passive Bewegungen scheinen grob gestört zu sein; geringe Bewegungsataxie.

Auch an den unteren Extremitäten bestehen keine motorischen Störungen und ist die oberflächliche Sensibilität intakt. Hingegen ist auch hier die Lagevorstellung und das Gefühl für passive Bewegungen herabgesetzt. Der Patellarsehnenreflex rechts lebhaft, links schwach, Achilles-Sehnenreflex fehlt beiderseits. Das Babinskische Zehen- und Oppenheimsche Unterschenkelphänomen gehen dorsal, die Bauchdeckenreflexe fehlen rechts.

Incontinentia urinae. Im Harne deutlich Albumen und renale Elemente (hyaline und granulierte Zylinder), kein Zucker oder andere abnorme Bestandteile.

Der Blutdruck beträgt 170 mm nach Riva - Rocci. Keine Leukozytose. Anfangs 6400 Leukozyten, präagonal 18 000 Leukozyten, davon 84% polynukleäre, 7% Lymphozyten, 4% mononukleäre, 5% Übergangsformen. Der Kochsalzgehalt im Blutserum herabgesetzt (0,547%). Die Wassermannsche Reaktion im Serum deutlich positiv (Dozent Müller).

Liquor: Hoher Druck (300 mm), Xanthochromie, Pleiozytose (78 Lymphozyten im Millimeter). Wassermannsche Reaktion exquisit positiv, Nonne-Apeltsche Reaktion positiv. Der Chlor-Natriumgehalt herabgesetzt (0,666%). Die Flüssigkeit vollkommen klar.

Über der Aorta hört man ein lautes systolisches Geräusch und eine Akzentuation des zweiten Tones. Sonst ist der interne Befund negativ.

Die von mir gestellte Diagnose und ihre Begründung lautete gemäß der Krankengeschichte folgendermaßen:

Die Temperatursteigerungen lassen sich durch den vorhandenen meningealen Reizungszustand erklären; ein akuter Hydrozephalus könnte sowohl die Stauungspapille als auch die meningealen Zustände hervorrufen. Für die Annahme eines Tumors spräche kein weiterer Anhaltspunkt als die Stauungspapille und der zeitweilige Kopfschmerz. Für eine intrakranielle Eiterung ist kein Anhaltspunkt zu gewinnen, ebensowenig für die Annahme einer Enzephalitis. Die Grundursache der meningealen, wie der Hirnaffektion könnte, da Tuberkulose nicht wahrscheinlich ist, Lues sein. Dafür würde die starke Lymphozytose in der Spinalflüssigkeit und die positive Wassermannsche Reaktion im Blut und im Liquor sprechen. Es wäre demnach am ehesten an eine luetische Meningitis, resp. an eine luetische Meningoenzephalitis mit akutem Hydrozephalus, vielleicht mit gummöser Erkrankung des Gehirns (genaue Lokalisation derzeit unmöglich) zu denken. Daneben besteht eine Schrumpfniere. Die Fieberbewegungen, sowie die längere Zeit anhaltenden, überaus starken meningealen Symptome lassen eine Hirnschwellung als alleinige Ursache der zerebralen Erscheinungen ablehnen.

Eine sofort eingeleitete antiluetische Behandlung beeinflußte den Krankheitsprozeß, insbesondere das Fieber nicht im geringsten. Der Kranke erhielt Jod innerlich, bekam zwei Salvarsaninjektionen; von einer Hg-Behandlung mußten wir wegen der bestehenden Nierenaffektion Abstand nehmen. Eine Venenpunktion mit Entleerung von 400 ccm Blut führte keine Änderung des Zustandes herbei. Unter allgemeiner Entkräftung erfolgte der Tod am 24. November 1921.

Obduktionsbefund (Dr. Norer): Hochgradige atheromatöse Geschwürsbildung der Aorta neben Mesaortitis luetica, besonders im Bereiche des Arcus aortae mit hochgradiger exzentrischer Hypertrophie des linken Ventrikels. Chronisches Emphysem beider Lungen mit exzentrischer Hypertrophie des rechten Ventrikels. Rechtsseitige adhäsive Pleuritis, Struma hyperplastica diffusa. Hyperplasie der Tonsillen, schleimig-katarrhalische Bronchitis. Stauung der Leber, chronischer Milztumor, Stauung und Atherosklerose beider

Nieren mit Bildung vereinzelter größerer Absumptionen neben zahlreichen oberflächlichen Einziehungen. Verbreiterung der Nebennierenrinde mit starkem Lipoidgehalt, geringgradige Hypertrophie der Prostata mit exzentrischer Hypertrophie der Harnblase. Chronischer hypertrophischer Katarrh des Magens.

Chronische luetische Meningitis, besonders im Bereiche der Konvexität des Stirn- und Scheitellappens, hochgradige Sklerose der basalen Hirngefäße, chronisches Ödem des Gehirns, ältere Erweichungsherde im Thalamus und im Putamen beiderseits. Chronischer Hydrocephalus externus und internus mit starker Erweiterung sämtlicher Ventrikel und Ependymitis granularis des vierten Ventrikels.

Dieser Fall vermehrt also die spärliche Zahl der autoptisch sichergestellten Beobachtungen von fieberhafter Syphilis des Zentralnervensystems. Trotz fehlendem histologischen Befunde kann kaum ein Zweifel an dem Zusammenhange zwischen Syphilis und Fieber bestehen, da auch die Obduktion keine andere Veränderung ergeben hatte, welche als Ursache des Fiebers beschuldigt werden kann.

In diese Besprechung ist nicht einbezogen das Fieber bei paralytischen Anfällen, welches von Obersteiner, Reinhard, Krämer, Kräpelin, L. Meyer, Colburn, Pappenheim, Marburg - Hirschl und vielen anderen diskutiert und oft auf Störungen der Wärmeregulationszentren bezogen wird.

Das vorliegende Material erlaubt zu schließen: Fieber kommt den Frühformen der luetischen Meningitis und Enzephalitis häufig, den Spätformen viel seltener zu. Die Temperaturerhöhung hält sich in der letzten Gruppe von Fällen zumeist in bescheidenen Grenzen; mitunter ist aber auch hohes, ziemlich hartnäckiges Fieber vorhanden. Oft handelt es sich um schwere Syphilisformen. Die antiluetische Behandlung wirkt nur manchmal prompt auf das Fieber ein; einige Fälle erwiesen sich als refraktär. Das Fehlen oder das Vorhandensein von Fieber kann differentialdiagnostisch kaum benützt werden.

Nach Abschluß der Arbeit gelangte ich zur Kenntnis einer Arbeit von M. Edhem: Fièvre syph. tert. dans un cas de Tabes gastrique (Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 1921. Nr. 27). Bei einem 65jährigen Manne mit Tabes wiederholen sich seit 10 Jahren gastrische Krisen, welche stets von hohem Fieber begleitet sind. Keine internen Komplikationen. Intravenöse Merkurinjektionen beseitigten rasch das Fieber.

In der Mitteilung bezieht sich Edhem auf eine Arbeit von Gilbert, Chiray und Alfred-Coury über das Fieber in der Tertiärperiode der Syphilis (dieselbe Gesellschaft, 18. März 1921).

Prof. Kusi (Athen) teilte mir mündlich mit, daß er ebenfalls Fälle beobachtet habe, welche bei sichergestellter Lues innerer Organe mit Fieber verliefen.

Auch wurden in der Belgrader Ärztegesellschaft (Sitzung vom 1. April 1922) im Anschluß an einen von mir gehaltenen Vortrag von mehreren Rednern einschlägige, von ihnen beobachtete Fälle geschildert.

IX. Leishmaniosis infantum.
(Innere Leishmaniose, Leishmansche Anämie, Kala-azar.)

Von

R. Jemma - Neapel.

Mit 8 Abbildungen.

Inhalt.

Literatur.

Abate, A.: La resistenza dei globuli rossi nella Leishmaniosi infantile. Malaria e Mal. dei paesi caldi. 4. 1913. Nr. 4.
— Contributo all' ematologia del Kala-azar infantile. Malaria e Mal. dei paesi caldi. 8. 1917. Nr. 2.
— Leishmaniosi interna infantile. Di Mattei ed. Catania 1916.
— Il Kala-azar infantile a Catania. Note epidemiologiche e nosografiche. Malaria e Mal. dei paesi caldi. 8. 1917. Nr. 2.
Adie, H. A.: Telegram am. finding Leishman Donovani bodies etc. Ind. Journ. med. Res. 9. 1922. Nr. 3.
— A preliminary note on the development of the Leishman-Donovan parasit etc. Ind. Journ. med. Res. 9. 1922. Nr. 2.
Allen and Hamburgs: Intravenous Injections of Stibenyl in Kala-azar. Lancet 1921. may.
Almenara, G.: Anatomia patolog. de las Leishmaniosis. Lima: Imprenta del centro Editorial.
Alvares, D.: Um caso de Kala-azar infantil em Lisboa. Soc. scienze med. Lisboa. 1910.
— e da Silva: Sobre a existencia de Kala-azar espontaneo no caò em Lisboa. A med. contemp. 1910. 162. Maio.
— — Um nuovo caso de Kala-azar em Portugal. A med. contemp. 1911. 5.
— — Sobre a presença de Leishmania na pulga. A med. contemp. 1911. 197.
— — Evolution de Leishmania dans les puces. A med. contemp. 1911. 216.
Aravandinos, A.: Contribution à l'historique de la Leishm. int. Bull. de la soc. de pathol. exot. 9. 1916. Nr. 1.
— L'anatomia pat. e l'istopat. d'un caso di Leishmaniosi int. Mal. e Mal. dei paesi caldi 17. 1916. Nr. 2.
— Beobachtungen über die innere Leishmaniose in Griechenland. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 20. 1916. Nr. 8.
— Modification dans la technique de la ponction de la rate. Bull. de la soc. de pathol. exot. 9. 1916. Nr. 7.
— Methode pour assurer l'innocuité parfaite de la ponction splenique. Bull. de la soc. de pathol. exot. 11. 1918. Nr. 8.
— et Michaelides, N.: *Τὸ παιδικὸν καλὰ-ἀζὰρ ἐν Ἑλλάδι. Τὸ παιδικὸν καλὰ-ἀζὰρ ἐν Ὕδρα.* Athens 1911. Jan.
— — Kala-azar in Griechenland. Zentralbl. f. inn. Med. 32. 1911. Nr. 15.
Aschoff, L.: Demonstration von Präparaten eines Falles von Kala-azar. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 7. 1904. 81.
— Demonstration eines Falles von Kala-azar 1904. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 15. Jena 1904. 537.
Balsamo, G.: Sul Kala-azar in Calabria. Roma 1910. Tip. Labicana. Fasc. 1.
Basile, C.: Alcune osservazione sulla presenza di Leishmanie nei cani. Atti d. Reale accad. dei Lincei, Rendiconti. 19. 1910. Nr. 3.
— Sulla Leishm. del cane etc. Atti d. Reale accad. dei Lincei, Rendiconti. 19. 1910. Nr. 10.
— Sulla Trasmissione della Leishmaniosi. Roma Tip. Centenari. 1911. Nr. 1.
— id. Atti d. Reale accad. dei Lincei, Rendiconti. 20. 1911. Nr. 1.
— id. Atti d. Reale accad. dei Lincei, Rendiconti. 20. 1911. Nr. 4.
— id. Atti d. Reale accad. dei Lincei, Rendiconti. 20. 1911. Nr. 6.
— id. Atti d. Reale accad. dei Lincei, Rendiconti. 20. 1911. Nr. 12.
— id. Atti d. Reale accad. dei Lincei, Rendiconti. 20. 1911. Nr. 2.
— id. Gazz. d. osp. e d. clin. 1911. 372.
— Su alcune ricerche epidemiologiche in un casa di Leishmaniosi etc. Pathologica. 5. 1913. Nr. 113.
— I recenti studi sull' identità della Leishm. umana e canina etc. Policlinico, sez. prat. 20. 1913. Nr. 29.
— Leishmaniosi int. Ann. d' ig. 26. 1915. Nr. 4.
— Leishmania Herpetomonas and Critidia in floas. Parasitology. 12. 1920. Nr. 4.
— e La Cava e Visentini: Sopra un caso di leptomeningite da Leishm. Atti d. Reale accad. dei Lincei, Rendiconti. 20. 1911. Nr. 2.
— e Visentini: Sull' identità della Leishm. etc. Atti d. Reale accad. dei Lincei, Rendiconti. 20. 1911. Nr. 8.

Balfour, A.: Kala-azar in Mesopotamien. Brit. med. Journ. 1920. Aug.
Bassett-Smith, P. W.: The relationship of Kala-azar etc. Journ. of trop. med. a. hyg. **6**. 1903. 37.
— Kala-azar in an adult from Malta. Journ. Army med. Corps. **21**. 1913. Nr. 5.
— Case of Kala-azar etc. Proc. of the roy. soc. of med. **7**. 1914. Nr. 5.
— Bruhl's disease with special reference to the blood etc. with the Leishm. Donovani Brit. med. Journ. **5**. 1905. 1260.
— Kala-azar in the Royal Navy etc. Transact. of the soc. of trop. med. and hyg. London 1908. 85.
— id. Brit. med. Journ. 1908. 1043.
— Kala-azar in the Far East. Brit. med. Journ. 1909. 1614. Dec.
Bayon, H.: Demonstration of specimens relating to the trasmission of artificial cultures of Leishmania etc. Brit. med. Journ. 1912. Nov.
Bell, H. W.: A case of Kala-azar treated with tartar emetic. China med. Journ. **33**. 1919. Nr. 11.
Bentley, Ch. A.: Epidemic Malta fever. Prelim. notice of certain discoveries relating to the true nature of Kala-azar. Indian med. Gaz. 1902. 337.
— Malaria and Kala-azar. Indian med. Gaz. 1902. 459.
— Kala-azar as an analogous disease to Malta fever etc. Journ. of trop. med. a. hyg. 1902. Sept.
— id. Brit. med. Journ. 1902. 872.
— id. Journ. of trop. med. a. hyg. 1903. Jan.
— Some notes on Kala-azar and the new parasite. Journ. of trop. med. a. hyg. 1904. 261.
— A short note on the parasite of Kala-azar. Journ. of the roy. army med. corps. 1904. 747.
— id. Indian med. Gaz. **39**. 1904. 81.
— Notes upon Kala-azar and the new parasite. Brit. med. Journ. 1904. Sept.
Birt, C.: The Leishman body etc. Journ. of the roy. army med. corps. **6**. 1906.
— and Bateman, H. R.: Kala-azar. Journ. of the roy. army med. corps. **6**. 1906.
Blackwell, C. T.: Report of a case of Dum-Dum fever. Journ. of the roy. army med. corps. 1904. 313.
Blanchard, R.: Note critique sur le corpuscles de Leishman. Rev. de méd. et hyg. trop. 1904. 37.
Bosu, B. B.: Kala-azar in Patua. Indian med. Gaz. 1908. 219.
Boulliez, M.: Un cas de Kala-azar au Moyen-Chari etc. Bull. de la soc. de pathol. exot. **9**. 1916. Nr. 5.
— Experimental sur Leishm. trop. Bull. de la soc. de pathol. exot. **10**. 1917. Nr. 1.
Bogrow: The anatomy of Leishmanioses and ganglionic lymphangitis. Russki Journ. Kopnikh e Vener. Bolenzues. **30**. 1915. Nr. 7, 8, 9.
Bonne: De Parasieten der Surmaansche huid-leishmaniose. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Ind. **58**. 1918. Nr. 2.
Bousfield, L.: Observations on Kala-azar in Kassala Prov. Gord. mem. coll. Khartoum. 1908. 107.
Brahmachari, A.: A contribution to the study of fevers due to Leishman-Donovan bodies. Calc. med. Journ. 1905. Oct.
Brahmachari, W. N.: Forms of pyrexia due to Leishman-Donovan's bodies. Indian med. Gaz. 1906. Jan.
— Sporadic Kala-azar in Calcutta etc. Brit. med. Journ. 1908. May.
— Fatty liver in Kala-azar. Brit. med. Journ. 1908. Sept.
— On the presence of an easily precipitable anticomplementary globulin-like substance in human serum in the diagnosis of Kala-azar. Indian med. Gaz. **52**. 1917. Nr. 2.
— Fourth Report on the treatment of Kala-azar. Indian med. Gaz. **52**. 1917. Nr. 9.
— Treatment of Kala-azar. Indian med. Gaz. **55**. 1920. Nr. 5.
— The treatment of Kala-azar with some new antimonial preparation. Journ. of trop. med. a. hyg. **29**. 1921. Nr. 16.
Brodie, F. and Jorre, W.: A case of Kala-azar in the Medit. expeditionary force. Journ. of the roy. army med. corps. **28**. 1917. Nr. 1.
Bruce, D.: Discussion on the Leishm.-Donov. body. Brit. med. Journ. 1904. 658.
Bushnel, F. G.: Spirochaeta pallida and Leishman-Donovan bodies. Lancet 1905. 1728.

Cannata, S.: Contributo alla conoscenza dell' anemia etc. da parasiti di Leishman. Rif. med. 1910. Nr. 23.
— Ricerche ematologiche nell' anemia splenica infantile da parassiti di Leishman. Pediatria 1910. 321.
— id. Pediatria 1910. 718.
— id. Pediatria 1911. 481.
— id. Pediatria 1912. Nr. 8.
— Il sangue nell' anemia da Leishmania. Pediatria 1913. Nr. 5.
— Qualche considerazione a proposito di un nuovo caso da anemia da Leishmania etc. Rif. med. 1911. Nr. 10.
— Il potere fagocitario nel sangue nell' anemia da Leishmania. Gazz. internaz. di med., chirurg., ig. etc. 1911. 5.
— Sul potere agglutinante del siero di sangue nell' anemia da Leishmania etc. Pathologica. 4. 1912. Nr. 41.
— Reperto del parassita di Leishman nel sangue periferico. Nota prevertiva. Pathologica. 5. 1913. Nr. 111.
— Inclusioni leucocitarie nella Leishm. infant. Pathologica. 5. 1913. Nr. 113.
— Sul reperto del parassita di Leishman nel sangue periferico. Rif. med. 29. 1913. Nr. 31.
— Ulteriori ricerche sulla presenza del parassita di Leishman nel sangue periferico etc. Pediatria. 22. 1914. Nr. 1.
— id. Mal. e Malattie dei paesi caldi. 4. 1913. Nr. 5.
— Le piastrina del sangue nella Leishm. inf. Pediatria. 21. 1913. Nr. 9.
Cardarelli, A.: Della pseudoleucemia splenica ne' bambini. Congresso med. Genova 1880.
— Nosografia della pseudoleucemia splenica nei bambini (infettiva). Boll. d. R. accad. med.-chirurg. di Napoli. 1890. 17.
Caristo, F.: Contributo allo studio del Kala-azar in Calabria. Roma Tip. Labicana. Nr. 1.
Caronia, G.: Tentativi di immunizzazione attiva per la Leishmaniosi umana nel bambino sans. Pathologica. 4. 1912. Nr. 98.
— Neue Beiträge zur Leishmanschen Anämie. Archiv f. Kinderheilk. 1912.
— Sulla Leishmaniosi spontanea nei cani di Palermo. Pathologica 1913.
— Anafilassi nella Leishmaniosi infantile. Pediatria. 21. 1913. Nr. 7.
— Sul potere complementare del siero di sangue nella Leishm. inf. Pediatria. 21. 1913. Nr. 8.
— Curve Termiche nella Leishm. inf. Pediatria. 21. 1913. Nr. 7.
— Fieberkurven bei der kindlichen Leishmaniose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 113. 1914. Nr. 3/4.
— Sul potere complementare del siero di angue nella Leishm. etc. Mal. e mal. dei paesi caldi. 4. 1913. Nr. 5.
— Über die Heilbarkeit der Leishmania-Anämie. Zeitschr. f. Kinderheilk. 8. 1913. Nr. 6.
— Agglutinine e precipitine specifiche nella Leishmaniosi infantile. Pediatria. 21. 1913. Nr. 9.
— Spezifische Agglutinine und Präzipitine bei der infantilen Leishmaniosis. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. 20. 1913. Nr. 1/2.
— L'' impiego di nuovi preparati di antimonio per via intramuscolare nella cura della Leishm. interna. Pediatria. 4. 1916. Nr. 2.
— Sulla puntura della miliza e del midollo osseo. Pediatria. 30. 1922. Nr. 13.
— e Di Cristina, G.: Über die Behandlung der inneren Leishmaniosis. Dtsch. med. Wochenschr. 41. 1915. Nr. 14.
— — Über die Therapie der inneren Leishmaniosis. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 117. 1915.
— — Sulla terapia della Leishmaniosi interna. Pediatria. 23. 1915. Nr. 2.
— — Terapia della Leishmaniosi interna. Mal. e mal. d. paesi caldi. 7. 1916. Nr. 4.
Cardamatis, J.: Le Kala-azar est en Gréce une maladie à cas sporadiques etc. Bull. de la soc. de pathol. exot. 5. 1912. Nr. 7.
Cariophyllis, G. und Sotiriades, D.: Zur Behandlung und Heilung des Kala-azars mit Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. 38. 1912. Nr. 33.

Castellani, A.: Leishman-Donovan bodies in Ceylon. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1903. 464.
— id. Brit. med. Journ. 1904. Aug.
— Brief note on the treatment of a Case of Kala-azar. Journ. trop. med. a hyg. 18. 1915. Nr. 10.
— Treatment of „flagellatoe Diarrhoea" and of Kala-azar. Brit. med. Journ. 1915. Nov.
Carnot, P. S. and Libert, E.: Un cas de Kala-azar d'origine macedonienne etc. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. 1921. Nr. 24.
Chatterjee, G. Ch.: Notes on a few cases of trypanosomiasis in man. Lancet 1904. Dec.
— The cultivation of trypanosoma out of the Leishm.-Donovan body etc. Lancet 1905. Jan.
— Etiology of double quotidian fever with some notes on the early stage of Leishman-Donovan infection. Indian med. Gaz. 1909. Sept.
Chatton, E.: Sur la culture pure d'un Leptomonas de la puce etc. Bull. de la soc. de pathol. exot. 12. 1919. Nr. 6.
— et Blanc, G.: Inoculations positives des culture de Leishmania tropica aux Geckos. Bull. de la soc. de pathol. exot. 12. 1919. Nr. 6.
Childe, L. F.: The first case of Leishman-Donovan etc. Indian med. Gaz. 1905. 477.
Christomanas, A. A.: Kala-azar-Fälle in Griechenland. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 14.
— Περιπτώσεις καλα-αζα ἐν 'Ελλάδι. 'Ιατρικὴ Προδ. 1911.
Connor, E. P. and Schortt, H. E.: Leishmania tropica infections in Mesopotamia. Ind. Journ. of med. research. 6. 1918. Nr. 2.
Conor, A. et Calô, E.: Le troxième cas de Kala-azar d'origine algerienne. Bull. de la soc. de pathol. exot. 7. 1914. Nr. 1.
Cochran, S.: The superficial lymph-nodes as a source of Leishmania etc. Journ. London School trop. med. 2. 1913.
— Splenectomie in Kala-azar. China med. Journ. 29. 1915. Nr. 5.
Cornwall, J. W.: A contribution to the study of Kala-azar. Journ. of med. research. 4. 1916. Nr. 1.
— and La Frenais, H. M.: A contribution to the study of Kala-azar. Inn. Journ. of med. research. 3. 1916. Nr. 4.
— id. Ind. Journ. of med. research. 4. 1917. Nr. 9.
— id. Ind. Journ. of med. research. 5. 1918. Nr. 9.
— id. Ind. Journ. of med. research. 9. 1922. Nr. 3.
— and Menon, T. K.: A contribution to the study of Kala-azar. Ind. Journ. of med. research. 4. 1917. Nr. 4.
— id. Ind. Journ. of med. research. 4. 1916. Nr. 1.
Cortesi, A. et Leny, E. et Ortona, C.: Recherches sur le Kala-azar infantile de Tunisie etc. Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis. 1910. 13.
— — et Triolo, G. et Conor, A. et Nicolle, C. et Comte, C. et Manceaux, L.: Recherches sur le Kala-azar infantil etc. Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis. 1910. 99.
Craig, C. F.: Kala-azar, infantile splenic anaemia etc. Modern Treatment. 1911. 61.
Da Silva, P.: Notes sur le Kala-azar. Arquiv. do Inst. Pestana. 4. 1913. Nr. 2.
— Expériences sur la trasmission de la Leishmaniose infantile par les puces. Arquiv. do Inst. Pestana. 4. 1915. Nr. 3.
Di Cristina, G.: Su alcuni nuovi casi di anemia dà Leishmania etc. Pediatria 1910. Nr. 11.
— La courbe febrile dans l'anémie splénique due au parasite de Leishman. Rev. d'hyg. et med. inf. 1911. 46.
— Sul ricambio respiratorio nell' anemia splenica infantile da parassiti di Leishman. Riv. di clin. pediatr. 1910. Nr. 6.
— Sulle culture dei parassiti di Leishman nel terreno di N. N. N. Pathologica. 1911. 206.
— Ancora sulla deviazione del complemento nella anemia da Leishmania. Pathologica. 4. 1912. Nr. 89.
— — I corpi di Leishman nell' organismo infetto vanno incontro a processi litici? Pathologica. 4. 1912. Nr. 96.
— — Sui caratteri morfologici e culturali del parassita dell' anemia splenica infantile. Gazz. d. osp. è d. clin. 1910. 505.

Di Cristina, G. e Cannata, S.: Über die morphologischen und kulturellen Eigenschaften des Parasiten der infantilen Milzanämie. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1910. 494.
— — Ricerche anatomo-patologiche in un caso di anemia splenica infantile da parassiti di Leishman. Clin. med. ital. 1910. 493.
— — Contributo allo studio dell'anatomia patologica dell' anemia da Leishmania. Pediatria. 1911. Nr. 3.
— — Infezione sperimentale dei cani con la Leishmania. Pathologica. 1911. Nr. 61.
— e Caronia, G.: Primi tentativi di vaccinazione graduale nell' anemia da Leishmania con culture morte etc. Pathologica, 4. 1912. Nr. 92.
— — Sulla presenza di ambocettori specifici in bambini affetti da anemia da Leishmania guariti spontaneamente. Pathologica, 4. 1912. Nr. 92.
— — Ricerche serologiche nella Leishmaniosi infantile. Pediatria. 21. 1913. Nr. 11.
— — Serologische Untersuchungen bei der infantilen Leishmaniosis. Zeitschr. f. Kinderheilk. 9. 1913. Nr. 2.
Dionisi, A.: Contributo all' anatomia patologica dell' anemia da Leishmania. Mal. e mal. d. paesi caldi. 4. 1913. Nr. 4.
Donovan, C.: A possible cause of Kala-azar. Indian med. Gaz. 1903. 478.
— The etiology of one of the heterogeneous fevers of India. Brit. med. Journ. 1903. 1401.
— Kala-azar. An. Rep. of the Governement General Hosp. Madras. 1909. 28.
— On Kala-azar in Madras. Indian med. Gaz. 1909. Suppl. 16.
— Notes on Malaria and Kala-azar. Journ. of trop. med. a. hyg. 1919. Nr. 13.
— Kala-azar in Madras etc. Lancet. 1909. Nov.
— Kala-azar its distribution and the probable modes of infection etc. Ind. Journ. of med. research. 1. 1913. Nr. 1.
— id. Ind. med. record. 33. 1913. Nr. 7.
Donzello: Sull' anemia splenica infantile da parassiti di Leishman. Policlinico. 1910. Nr. 12.
Dschunkowsky und Luhs: Leishmania beim Hunde in Transkaukasien. Congr. int. d. med. vet. 1909. Sept.
Elders, C.: Kala-azar in Deli. Geneesk. Tijdschr., v. Nederlandsch Ind. 1909. 785.
— Leishmaniasis acuta een Javaan. Geneesk. Tijdschr., v. Nederlandsch Ind. 1910. 193.
Ellis, A. G.: The Leishman-Donovan body. Americ. Med. 1904. Nr. 21.
Elwes, E. F.: Antimony in Kala-azar. Brit. med. Journ. 1920. Oct.
Ende: Kala-azar in Japan. Med. Ges. in Tokio. 1911. Nr. 29.
Escomel: Le traitement de la Leishmaniose par l'oxide d'antimoin. Bull. de la soc. de pathol. exot. 10. 1917. Nr. 5.
— Leishmaniosis y Blastomicosis. Cron. med. Lima. 32. 1915. Nr. 621.
Fagiuoli, A.: Contributo clinico ed anatomo-patologico allo studio dell' anemia da Leishmania. Rif. med. 30. 1915. Nr. 43.
Fantham, H. B.: Some insect flagellates and the problem of the trasmission of Leishmania. Brit. med. Journ. 1912. Nov.
— Herpetomonas and Vertebrates etc. Journ. of trop. med. a. hyg. 18. 1915. Nr. 24.
Fede, Fr.: Sull' anemia splenica infettiva nei bambini etc. Boll. d. R. accad. med.-chirurg. di Napoli. 1889. 168.
Feletti, R.: Il Kala-azar a Catania. Rif. med. 1909. Nr. 50.
— Contribuzione allo studio delle Leishmanie. Pathologica. 1910. Nr. 32.
— Sul Kala-azar osservato a Catania 1910. Atti d. accad. d. scienze nat. Gioemia. 3.
Fernandez, Martinez F.: Las Leishmaniosis patogenes etc. Clin. méd. Zaragoza. 14. 1915.
Finzi, G.: Leishmaniose et tuberculose chez les chiens. Bull. de la soc. de pathol. exot. 9. Nr. 7.
Florence: Splénomégaly tropical de Donovan. Toulouse méd. 1907. 253.
— Sur la diagnostic des splénomégalies tropicales. Prov. méd. 1908. Nr. 28.
Franchini, G.: Lipuria in un caso di Kala-azar etc. Tipogr. Labicana Roma. 1910. Nr. 2.
— Kultur und Modalitäten der Entwicklung der Leishman-Donovanschen Körperchen. Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 20.
— Infezione sperimentale da Leishmania Donovani nella cavia. Pathologica. 1911. Nr. 62.
— La vita e lo sviluppo della Leishmania Donovani nelle cimici, nelle pulci e nei pidocchi Mal. e mal. d. paesi caldi. 1911. Nr. 4.

Franchini, G.: Sulla resistenza della Leishmania Donovani alle varie temperature. Tipogr. S. Guerriera, Messina. 1911. Nr. 2.
— Infezione sperimentale della cavia da Leishmania Donovani. Tipogr. S. Guerriera, Messina. 1911. Nr. 2.
— Leishmanie e Zanzare. Rif. med. 28. 1912. Nr. 36.
— id. Rif. med. 28. 1917. Nr. 49.
— A proposito dell' articolo del Dr. Franchini etc. Pathologica. 4. 1912. Nr. 88.
Franco, E. F.: Hémohistioblastes et leurs dérivés monocytiques etc. dans la rate et dans le sang circulant d'enfants affectés de Leishmaniose. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 83. 1920. Nr. 26.
Freer, G. D.: Two fatal cases of Kala-azar etc. Journ. of the Malaga Branch of the Brit. med. assoc. Singapore. 1905. Nr. 2.
Frias, A.: Kala-azar on mediterranean coast of Spain. Arch. Espan. de Ped. Madrid 2. 1918. Nr. 8.
— y Roig: El Kala-azar infantil en rens y su camarca. Arch. Espan. de Ped. 2. 1918. Nr. 8.
Foti, P. e Javarone, N.: Contributo statistico-clinico alla terapia specifica della Leishmaniosi interna. Pediatria. 29. 1921. Nr. 9.
Fulci, Fr. e Basile, C.: Un caso di Kala-azar a Roma. Atti d. Reale accad. dei Lincei, Rendiconti. 1911. Nr. 2.
Fülleborn, F.: Über Kala-azar oder tropische Splenomegalie. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1906. Nr. 24.
— Kala-azar. Münch. med. Wochenschr. 1907. 442.
— id. Die Umschau. 1907. 970.
— Leishmania bei Hunden. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1911. Nr. 4.
Fusco, G.: Anemie spleniche e corpi di Leishman. Rif. med. 1909. Nr. 27.
Gabbi, U.: Focolai endemici della varietà febbrile dell' anem. splen. infett. dei bambini. Policlinico, sez. med. 1909. Nr. 1.
— Nuovo contributo clinico allo studio del Kala-azar in Sicilia. Policlinico, sez. med. 1909. Nr. 6.
— id. Boll. d. clin. Milano. 1909. 251.
— id. Stab. Tip. F. Sangiovanni Napoli. 1909.
— Il Kala-azar nella seconda infanzia, nell' adolescenza e nell' adulto. Tip. Labicana Roma. 1910. Nr. 2.
— id. Atti d. Reale accad. dei Lincei, Rendiconti. 1910. 407.
— id. Rif. med. 1910. Nr. 18.
— Intorno al Kala-azar. Il focolaio endemico di Bordonaro etc. Riv. crit. di clin. med. 1910. 113.
— Kala-azar in Sicilia e Calabria. Studi intorno ad alcune mal. trop. etc. 1910. Nr. 1.
— Kala-azar in Italia. Malaria e mal. d. paesi caldi. 1910. Nr. 3, 4, 5.
— La mobilità della milza nel Kala-azar etc. Tip. Labicana Roma. 1910. Nr. 2.
— Intorno alla ricorrenza primaverile nei casi di Kala-azar. Tip. F. Centenari Roma. 1910. Nr. 3.
— id. Rif. med. 1910. Nr. 35.
— Intorno al Kala-azar etc. Tip. F. Centenari Roma. 1910. Nr. 3.
— id. Rif. med. 1910. Nr. 47.
— La patologia tropicale dei paesi del bacino meditarraneo etc. Tip. F. Centenari Roma. 1911. 35.
— id. Pathologica. 1911. Nr. 53.
— Il ponos è Kala-azar. Atti d. Reale accad. dei Lincei, Rendiconti. 1911. Nr. 3.
— Sull' identità della Leishmania inf. e Donovani. Mal. e mal. paesi caldi. 3. 1912. Nr. 12.
— Il Kala-azar inf. e la Leishmania inf. etc. Mal. e mal. d. paesi caldi. 3. 1912. Nr. 2.
— Leishmaniosi umana e metodi di polemica. Mal. e mal. d. paesi caldi. 4. 1913. Nr. 4.
— On the identity and Donovan's Leishmania. Journ. of trop. med. a. hyg. 18. 1913. Nr. 13.
— Über den Ursprung der Leishmaniosis interna vom Hunde. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 66. 1913. Nr. 7.
— Sulla identità clinica ed eziologica della Leishmaniosi umana e canina. Pathologica. 5. 1913. Nr. 117.

Gabbi, U.: Il Kala-azar indiano e mediterraneo sono identici etc. Mal. e mal. d. paesi caldi. 5. 1914. Nr. 21.
— id. Pathologica. 6. 1914. Nr. 126.
— Sulla unicità etiologica delle varie Leishmaniosi. Mal. e mal. d. paesi caldi. 8. 1917. Nr. 1.
— und Caracciolo, R.: Über Kala-azar in Sizilien und Calabrien. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1909. Nr. 4.
— Lombardo, Pellegrino, P. e Montoro, G.: Inchiesta intorno al Kala-azar etc. Mal. e mal. d. paesi caldi. 4. 1913. Nr. 4.
— — — — Untersuchungen über die Kala-azar etc. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 72. 1914. Nr. 6/7.
— e Visentini, A.: Il Kala-azar italiano è trasmissibile al cane. Tip. Labicana Roma. 1910. Nr. 2.
— — id. Pathologica. 1910. Nr. 34.
Gaetani de, e Giunta, G.: L'anemia splenica infantile febbrile. Gazz. d. osp. e d. clin. 1910. Nr. 15.
Garcia del Disestro, Y.: El primer caso de Kala-azar a Madrid. Rev. clin. de Madrid. 12. 1914.
Gatt, T. E. H.: A Case of splenic anemia in a child due to Leishmania inf. Journ. of the roy. army med. corps. 24. 1921.
Gianturco, V. e Pianese, G.: Ricerche batteriologiche, sperimentali etc. in un caso di pseudoleucemia infantile infettiva. Gazz. d. osp. e d. clin. 1892. 305.
Gioseffi, M.: Ein Fall von Leishmaniosis. Münch. med. Wochenschr. 65. 1918. Nr. 33.
Giles, G. M.: The etiology of Kâla-azar. Ind. med. Gaz. Calcutta. 1898. Nr. 1.
— id. Ind. Med. Rec. 1898. 35.
— Kala-azar. Brit. med. Journ. 1898. 861.
— Alleged infectiousness of Malaria: Kala-azar. Indian med. Gaz. 1899. 37.
Girault, A.: The indian bed-buy and the Kala-azar disease. Science. 1907. 1004.
Giugni, F.: Alcuni tentativi di trasmissione della Leishm. canina. Mal. e mal. d. paesi cald. 6. 1915. Nr. 2.
— e Benoni, F.: Sul comportamento in vitro delle Leishmanie. Mal. e mal. d. paesi caldi. 6. 1915. Nr. 2.
Gonzalez, Barrio N.: Estudios sobre la anatomia patologica del Kala-azar infantil. Bol. inst. nac. hyg. de Alfonso XIII. 18. 1917. Nr. 50.
Gray, A. C. H.: Leishmaniose naturelle du chien à Tunis. Arch. de inst. Pasteur. Tunis 1913. Nr. 1—2.
— Report on some observations made at the Pasteur Institut Tunis. Journ. of the roy. army med. corps. 21. 1913. Nr. 6.
Granger, T. A.: Leishman-Donovan infection in a Gurkha. Indian med. Gaz. 1907. 13.
Guidi, G.: Terapia della Leishmaniosi interna. Riv. di clin. pediatr. 14. 1916. Nr. 5.
Guiteras, J.: Esplenomegalia tropical etc. Rev. med. trop. Habana. 1904. 69.
Gupta, Biraj and Das: A note on some cultural phases of Leishmania Donovani. Ind. Journ. med. res. 9. 1922. Nr. 4.
Gurko, A. G.: Vier Fälle von Kala-azar. Zeistchr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 74. 1913. Nr. 2.
Hamill, Ph.: Intravenous injection of antimonium tartaratum in Kala-azar. Brit. med. Journ. 1919. July.
Harrison, J. H.: Kala-azar? Journ. of trop. med. a. hyg. 1910. 76.
— A case of Kala-azar. Journ. of the roy. army med. corps. 1909. 63.
— Two cases of Kala-azar treated by the arylarsonates. Journ. of the roy. army med. corps. 1910. Nr. 2.
Harris, S. A.: Short report on four cases of Leishman-Donovan etc. Indian med. Gaz. 1907. 293.
Hartwig, G.: Über den Einfluß einer chronischen Infektionskrankheit auf den Verlauf der Anaemia splenica infantum etc. Therap. Monatsh. 24. 1910. Nr. 10.
Heckenroth, F.: Deux nouveaux cas de Leishmaniose canine à Dahar. Bull. de la soc. de pathol. exot. 9. 1916. Nr. 9.
Hewlett, R. T.: The new Parasite of Kala-azar. Journ. of state med. 1904. 619.

Hill, R. A. P.: Note on a New. Sign. in Kala-azar. Lancet. 1913. Aug.
Hutchinson, J.: Discussion on the Leishman-Donovan body. Brit. med. Journ. 1904. 658.
Ingran, A. C.: Kala-azar. Ann. rep. of the gos. gen. hop. Madras. 1910.
Irnegas, F.: Un caso de Kala-azar infantil. Espan. Pediatr. 6. 1917.
Iuspa, V.: Azione di alcuni derivati della Chinina sulla Leishmaniosi infantum in vitro. Biochem. e terap. sperim. 5. 1913.
Jackson, T.: A case of Kala-azar treated by intravenous injections of tartar emetic etc. Indian med. Gaz. 51. 1916. Nr. 12.
Jannot, A.: Infections de la souris avec le virus de la Leishmaniose canine naturelle. Bull. de la soc. de pathol. exot. 6. 1913. Nr. 10.
Javarone, N.: Cronaca delle Leishmaniosi infantili a Napoli e dintorni. Pediatria. 28. 1920. Nr. 15.
James, S. P.: On Kala-azar, malaria etc. Scient. mem. of india. 1905. Nr. 19.
— On Kala-azar and malarial cachexia. Lancet. 1905. 1845.
Jemma, G.: Cultura dei parassiti di Leishman dal sangue periferico etc. Pathologica. 1922. Nr. 317.
Jemma, R.: Cura delle anemie infantili. Policlinico, sez. prat. 1905. Nr. 24.
— Sopra un caso di anemia splenica infantile da corpi di Leishman osservata a Palermo. Policlinico, sez. prat. 1909. Nr. 44.
— Sulla infezione spontanea da parassiti di Leishman nei cani. Pathologica. 1910. 250.
— Sull' anemia splenica infantile da parassiti di Leishman (Kala-azar?). Rif. med. 1910. Nr. 13.
— id. Gazz. chir. e med. 1910. 117.
— Über infantile Milzanämie durch Leishmansche Parasiten (Kala-azar?). Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1910. Nr. 5—6.
— Über Spontaninfektion durch Leishmansche Parasiten bei Hunden. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1910. Nr. 1.
— L'anémie par Leishmania. Congr. int. ped. Paris. 1912.
— Considerazioni sopra 63 casi di anemia da Leishmania osservati nella clinica pediatrica di Palermo. Rif. med. 28. 1912. Nr. 34.
— Sulla Leishmaniosi del cane nei dintorni di Palermo. Pathologica. 4. 1912. Nr. 90.
— Communication personelle (Leishmanioses). Arch. de l'inst. Pasteur. Tunis. 1912. Nr. 3.
— Leishmansche Anämie. Monatsschr. f. Kinderheilk. 11. 1912. Nr. 7.
— L'anémie par Leishmania. Arch. de méd. des enfants. 16. 1913. Nr. 10.
— Brevi considerazioni su 110 casi di Leishmaniosi infantile etc. Pediatria. 22. 1914. Nr. 2.
— La cura specifica nella Leishmaniosi del bambino. Atti d. Reale accad. med.-chir. Napoli. 69. 1915.
— id. Pediatria. 24. 1916. Nr. 1.
— Courte notice hystorique sur l'emploi de l'antimoine dans le traitement de la Leishmaniose interne. Bull. de la soc. de pathol. exot. 16. 1917. Nr. 8.
— Breve nota storica sull' introduzione dell' antimonio nella terapia della Leishmaniosi interna. Mal. e mal. d. paesi caldi. 8. 1917. Nr. 5—6.
— id. Policlinico, sez. prat. 24. 1917. Nr. 50.
— id. Pediatria. 25. 1917. Nr. 12.
— Brief historical notes on the introduction of antimony in the therapeutics of internal Leishmaniosis. Journ. of trop. med. a. hyg. 21. 1918. Nr. 1.
— und Di Cristina, G.: Über die Leishmania-Anämie der Kinder. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1911. Nr. 2.
— — Anemia da Leishmania nei bambini. Congr. ped. ital. 1911.
— — id. Pathologica. 1911. Nr. 62.
— — e Cannata, S.: Infezione sperimentale da Leishmania infantum nei cani. Pediatria. 1910. Nr. 4.
— — — Experimentelle Infektion mit Leishmania infantum bei Hunden. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1910. Nr. 1.
Jerusalemy: Kala-azar inf. en Chine. Rev. méd. et d'hyg. trop. 1910. Nr. 2.
Johnstone, E. M.: A study of the blood changes in Kala-azar after splenectomy. China med. Journ. 82. 1918. Nr. 6.

Kennedy, J. C.: Six cases of Kala-azar etc. Journ. of the roy. army med. corps. **30**. 1918. Nr. 2.
Kerr: Kala-azar in Malta etc. Lancet. 1918. July.
Kharina-Marinucci, R.: Influenza dell' antimonio sulla curva febbrile della Leishmaniosi interna. Pediatria. **24**. 1916. Nr. 12.
Klippel et Monier-Vinard: Un cas de Kala-azar d'origine marocaine. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. **45**. 1921. Nr. 24.
Knowles, R.: Notes on some results in Kala-azar. Indian med. res. **5**. 1918. Nr. 4.
— A Study of Kala-azar etc. Ind. med. res. **8**. 1926. Nr. 1.
Kokoris, D.: Über die Splenektomie bei Kala-azar. Münch. med. Wochenschr. **62**. 1915. Nr. 30.
Korke, V. T.: Progress report on „Some Observations on the epidemiology of Kala-azar in Madras". Proc. of the third meeting of the gen. mal. com. held at Madras. 1913. Nov.
Korns, J. H.: Antimony in Kala-azar. China med. Journ. **32**. 1918. Nr. 1.
Kundu, S. S.: Report on Kala-azar treated etc. Indian med. Gaz. **54**. 1919. Nr. 10.
— Further observations on Kala-azar. Indian med. Gaz. **55**. 1920. Nr. 2.
— A study of Kala-azar. Ind. Journ. of med. **1**. 1921. Nr. 3.
Lacava, Fr.: Sulla presenza di Leishmania nel liquido cefalo-rachidiano etc. Atti d. Reale accad. dei Lincei, Rendiconti. 1911. Nr. 10.
— Un caso di Leishmaniosi interna (Kala-azar) in una giovinetta di 14 anni. Mal. e mal. d. paesi caldi. **4**. 1913. Nr. 5.
— id. Pathologica. **6**. 1914. Nr. 129.
Labbé, M., Targhetta et Ameille: Le Kala-azar infantile en France. Bull. de l'acad. de méd. **79**. 1918. Nr. 13.
— id. Brit. Journ. child. dis. **15**. 1918. Nr. 172.
Lafont, A. et Heckenroth, F.: Un cas de Leishmaniose canine à Dakar. Bull. de la soc. de pathol. exot. 8. 1915. Nr. 4.
Laveran, A.: Presentations d'ouvrages etc. (Piroplasma Donovani). Bull. de l'acad. de méd. 1903. Nr. 35.
— Piroplasma Donovani en Tunisie etc. Bull. de l'acad. de méd. **1904**. **247**.
— Leishmanioses. Presse méd. **1909**. 257.
— Infections des souris et des rats dues au Kala-azar mediterranéen etc. Bull. de la soc. de pathol. exot. **5**. 1912. Nr. 9.
— Le Kala-azar mediterranéen ou infantile. Int. Congr. of med. London. 1913.
— Kala-azar mediterranéen et Kala-azar indien. Bull. de la soc. de pathol. exot. **6**. 1913. Nr. 8.
— Les macaques et les chiens sout sensibles au Kala-azar etc. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. **157**. 1913. Nr. 20.
— Au sujet d'un cas de Leishmaniose canine signalé a Marseille. Bull. de la soc. de pathol. exot. **7**. 1914. Nr. 3.
— Sur une colture de Leishmania Donovani douillé par un champillon. Bull. de la soc. de pathol. exot. 8. 1915. Nr. 7.
— Au sujet de la Leishmaniose viscérale. Bull. de la soc. de pathol. exot. **9**. 1916. Nr. 2.
— Infection sperimental de la souris par la Leishmania tropica etc. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. **162**. 1916.
— Sur les Leishmaniones experimentales etc. Bull. de la soc. de pathol. exot. **2**. 1918. Nr. 3.
— Infection du loir par Leishmania tropica. Bull. de la soc. de pathol. exot. **2**. 1918. Nr. 6.
— Leishmanioses. Masson ed. Paris. 1917.
— Au sujet de l'evolution des infections experimentales par Leishmania tropica. Bull. de la soc. de pathol. exot. **10**. 1917. Nr. 2.
— et Havet, J.: Contribution à l'étude de la Leishmaniose viscerale naturelle du chien. Bull. de la soc. de pathol. exot. **10**. 1917. Nr. 5.
— et Mesnil, F.: Sur un protozoaire nouveau Piroplasma Donovani etc. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. 1903. 957.
— — Nouvelles observations sur Piroplasma Donovani. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. 1904. 187.
— — Un protozaire nouveau parasite d'une fièvre de l'Inde. Ann. d'hyg. et med. Col. 1904. Nr. 2.

Laveran, A. et Mesnil, F.: On a new protozoon Piroplasma Donovani etc. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. 1904. 957.
— et Petitt, A.: Infections légères du rat et de la souris par la Leishmania Donovani. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1909. 911.
— — Infection légères du cobaye par Leishmania Donovani. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1909. 8.
— — Infections légères du singe et du chien par le Kala-azar tunisien. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1909. 584.
— — Culture de Leishman Donovani en milieu liquide. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1910. 276.
— — id. Bull. de la soc. de pathol. exot. 190. Nr. 4.
— et Nattan-Larrier: Contribution a l'étude de la Espundia. Bull. de la soc. de pathol. exot. 5. 1912. Nr. 7.
Ledingham, J. C. G.: Kala-azar in Mesopotamia. Brit. med. Journ. 1919. July.
Lemaire, G., Sergent, E. et Lheritier, A.: Recherches sur la Leishmaniose du chien d'Alger. Bull. de la soc. de pathol. exot. 6. 1913. Nr. 8.
— — — La Leishmaniose naturelle du chien etc. Rev. méd. d'Alger. 1914. 1.
— — — Specificité de la chératite observé chez les chiens atteints de Leishmaniose naturelle. Bull. de la soc. de pathol. exot. 7. 1914. Nr. 3.
Leishman, W. B.: On the possibility of the occurence of tripanosomiasis in India. Brit. med. Journ. 1903. 1376.
— Note on the natur of the parasitos found in tropical splenomegaly. Brit. med. Journ. 1904. 303.
— The nature of the Leishman-Donovan bodies. Brit. med. Journ. 1904. 29.
— id. Brit. med. Journ. 1904. 645.
— The nature and significance of the Leishman-Donovan bodies. Journ. of trop. med. a. hyg. 1904. 258.
— Dum-Dum fever? Kala-azar? etc. Journ. of the roy. army med. corps. 1904. 623.
— Kala-azar. Handb. d. Tropenkrankh. Herausgegeben von C. Mense. 1906. 591.
— id. System of med. Edit. T. C. Allbutt. 1907. 226.
— and Statham, J. C. B.: The developement of the Leishman body in cultivation. Journ. of the roy. army med. corps. 1905. 321.
Levy, E. et Ortona, C.: Un cas de Kala-azar infantile. Bull. de la soc. méd. de Tunis. 1909. 12.
Licciardi, S.: Contributo clinico del Kala-azar in Catania. Gazz. med. di Roma. 1910. 197.
Lignos, A.: Absence de Leishmania à l'autopsie d'un enfant mort de Kala-azar. Bull. de la soc. de pathol. exot. 5. 1912. Nr. 6.
— Troisième cas de guérison de Kala-azar infantil. Bull. de la soc. de pathol. exot. 7. 1914. Nr. 1.
— De l'époque de l'apparition de Kala-azar à Hydra. Bull. de la soc. de pathol. exot. 7. 1914. Nr. 1.
— La mortalité par Kala-azar à Hydra. Bull. de la soc. de pathol. exot. 7. 1914. Nr. 3.
— La Leishmaniose canine à Hydra. Bull. de la soc. de pathol. exot. 9. 1916. Nr. 5.
Longo, A.: Sulla coltivabilità della Leishmania infantum nel sangue splenico infetto citratato. Policlinico, sez. prat. 1910. Nr. 21.
— Sopra un caso di anemia splenica da Leishmania a decorso acuto. Riv. di clin. pediatr. 1910. Nr. 7.
— Tentativi immunologici ed immunoterapeutici nella Leishmaniosi infantile. Policlinico, sez. med. 19. 1917. Nr. 10.
— Sopra alcuni casi di Kala-azar infantile trattati col tartaro stibiato. Pediatria. 25. 1917. Nr. 8.
Lo Re, M. e De Stefano, S.: Sopra 8 casi di anemia da Leishmania. Gazz. internaz. di med., chirurg., ig. etc. 1913. Nr. 49.
Low, G. C.: Discussion on the Leishman-Donovan body. Brit. med. Journ. 1904. 658.
— Intravenous injections of antimonium tartratum in Kala-azar. Brit. med. Journ. 1919. Junes.
— Kala-azar in Mesopotamia. Brit. med. Journ. 1919. Nov.
— id. Brit. med. Journ. 1919. Dec.

Luna, F.: Caso di anemia splenica osservato a Palermo. Pediatria. 1911. Nr. 1.
Mackie, P.: Leishman-Donovan disease. Lancet. 1905. 185.
— F. P.: Note on an unsuccessful attempt to convey Kala-azar to animals. Brit. med. Journ. 1907. 1363.
— Progress report on Kala-azar. Proc. of the third meet. of the gen. Malariacomm. held at Madras. 1912. Nov.
— The experimental transmission of Indian Kala-azar to animals. Ind. Journ. med. res. 2. 1915. Nr. 4.
— Insects and Kala-azar indian. Ind. Journ. med. res. 2. 1915. Nr. 4.
— The presence of Leishmania in the periphereal blood of cases of Kala-azar in Assam. Ind. Journ. med. res. 3. 1915. Nr. 1.
— Tartar Emetic in Kala-azar. Brit. med. Journ. 20. 1915.
Mac Leod, J. H.: Discussion on the Leishman-Donovan body. Brit. med. Journ. 1904. 658.
Maggiore, S.: Contributo allo studio della patogenesi dell' anemia nella Leishmania interna. Mal. e mal. d. paesi caldi. 7. 1916. Nr. 1.
— e Sindoni, M.: Sulla presenza di leucotossine circolanti nel siero di sangue di infermi di Leishmaniosi interna. Pediatria. 25. 1917. Nr. 2.
Mayer, M. und Reinhard, P.: Zwei Fälle von Kala-azar etc. Dtsch. med. Wochenschr. 44. 1918. Nr. 6.
— und Werner, H.: Kultur des Kala-azar-Erregers aus dem peripherischen Blut des Menschen. Dtsch. med. Wochenschr. 40. 1914. Nr. 2.
Mallardi, M.: Il ricambrio dell' antimonio nella Leishmaniosi interna. Pediatria. 29. 1921. Nr. 19.
— Degenerazione cistica della milza nel corso della Leishmaniosi interna. Pediatria. 29. 1921. Nr. 21.
Manceaux, L.: Sur la technique de culture des Leishmania. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1911. Nr. 5.
Manson, S. P.: Discussion on the Leishman Donovan body. Brit. med. Journ. 1904. 657.
— A case of Kala-azar etc. Transact. of the soc. of trop. med. and hyg. 1908. 126.
— id. Journ. of trop. med. and hyg. 1908. 86.
— Demonstration of a case of Kala-azar etc. Transact. of the soc. of trop. med. and hyg. 1909. 169. Nr. 5.
— id. Brit. med. Journ. 1909. April.
— The intravenous injections use of acetyl-aminophenil Salt of antimony in the treatment of Kala-azar. Lancet. 1920. July.
— Intravenous injections of Stibenyl in Kala-azar. Lancet. 1921. May.
Mantovani, M.: Infezione sperimentale da Leishmania nel coniglio. Pathologica. 4. 1912. Nr. 89.
Marchand und Ledingham: Über Infektion mit Leishmanschen Körperchen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1904. 1.
Marshall, W. E.: Further experimental investigation into sudan Kala-azar. Journ. of the roy. army med. corps. 19. 1912. Nr. 3.
Martinez, E. F.: El Kala-azar infantil en la penisula Iberica. Arch. Bras. de med. 5. 1915. Nr. 11.
— Treatment of Leishmaniosis. Med. Ibera. 17. 1919.
Martini, E.: Kala-azar-Krankheit etc. Eulenburgs Real-Enz. d. ges. Heilk. 1906. 275.
— id. Berl. klin. Wochenschr. 1917. 1042.
Marty, L.: Craw-craw et Leishmania. Bull. de la soc. de pathol. exot. 10. 1917. Nr. 9.
Mazzoni, L.: Ricerche ematologiche in bambini Leishmaniotici etc. Pediatria. 29. 1921. Nr. 8.
Marzinowsky, E. J.: Culture of the Leishmania tropica etc. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1909. Nr. 10.
Massaglia, A.: Sulla biologia dell' agente specifico del Kala-azar infantile. Policlinico. 1910. 175.
— id. Rif. med. 1910. 134.
Masson, P.: Les Leishmanioses. Rev. scient. Paris. 1909. 654.
Mathias, H. B. and Leishman, W. B.: A Case of Dum-Dum fever. Journ. of the roy. army med. corps. 1904. 303.

Matta, da A.: Leishmania tropica. Rev. med. de São Paulo. 1910. Nov.
— Subsidio paro o estudo d. Leishmanioses etc. Braz. med. **29.** 1915. Nr. 34.
— Tableau synoptique de la classification de la Leishmanioses. Bull. de la soc. de pathol. exot. **9.** 1916. Nr. 10.
— Notas a margem sobre classificaçao das Leishmanioses. Amaz. med. **1.** 1918. Nr. 3—4.
Mauro, C.: Un caso di anemia splenica da corpi di Leishman. Pediatria. 1911. 48.
Mc Donagh, J. E. R,: Some Remarks on the development of the Leishman-Donovan bodies. Brit. Journ. of dermatol. of syph. **39.** 1921. Nr. 5.
Mine, N.: The experimental trasmission of the Kala-azar to laboratory animals. Sei-i Kwai med. Journ. **36.** 1917. Nr. 11.
— id. Tokyo Igakukai Jassi. **30.** 1916. Nr. 17.
Muör, E.: Treatment of Kala-azar by the Injection of a Quinine sulphate. Indian med. Gaz. 1911. Febr.
— The diagnosis and treatment of Chronic Malaria and Kala-azar. Indian med. Gaz. **48.** 1913. Nr. 7.
— The treatment of Kala-azar with tartar emetic. Indian med. Gaz. **50.** 1915. Nr. 10.
— id. Ind. med. Gaz. **51.** 1916. Nr. 10.
— Some further on the treatment of Kala-azar with antimony tartrate. Indian med. Gaz. **52.** 1917. Nr. 9.
Mya, G. e Trambusti, A.: Contributo allo studio dell' anemia splenica. Sperimentale. 1892. 359.
Nattan, Larrier L.: Les cirrhoses hepatiques dues au Kala-azar. Bull. de l'acad. de méd. **79.** 1918. Nr. 1.
Napier, L. E.: A new serum test for Kala-azar. Ind. Journ. med. res. **9.** 1922. Nr. 3.
Nicolle, C.: Sur trois cas d'infection splénique infantile à corps de Leishman etc. Arch. de l'inst. Pasteur. Tunis. 1908. 3.
— Culture des corps de Leishman etc. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1908. Nr. 2.
— Reproduction experimental du Kala-azar etc. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1908. Nr. 3.
— id. Bull. de la soc. scient. méd. Tunis. 1908. 112.
— Nouvelles acquisitions sur le Kala-azar etc. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. 1908. 498.
— Le Kala-azar infantil. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1908. 602. Nr. 10.
— id. Ann. de l'inst. Pasteur. 1909. Nr. 5.
— id. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1909. Nr. 8.
— id. Bull. méd. d'Algérie. 1910. 638.
— A propos de la Leishmaniose canine etc. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1911. Nr. 1.
— Sur les Leishmanioses. Rev. d'hyg. et pol. san. 1911. Nr. 4.
— Chronique du Kala-azar en Tunisie. Arch. de l'inst. Pasteur. Tunis. **9.** 1916. Nr. 3.
— id. Arch. de l'inst. Pasteur. Tunis. **10.** 1917. Nr. 1—2.
— id. Bull. de la soc. de pathol. exot. **10.** 1917. Nr. 8.
— id. Arch. de l'inst. Pasteur. Tunis. **2.** 1919. Nr. 1.
— A propos de la technique de la ponction de la rate. Bull. de la soc. de pathol. exot. **2.** 1918. Nr. 8.
— Chronique du Kala-azar etc. Arch. de l'inst. Pasteur de l'Afr. 1. 1921. Nr. 1.
— **Cabamida, Ortona, Jaeggy, Cortesi, Levy, Manceaux et Comte:** Recherches sur le Kala-azar inf. etc. Arch. de l'inst. Pasteur. Tunis. 1909. Nr. 4.
— et **Blaigot, L.:** Virulence des cultures de Leishmania infantum etc. Bull. de la soc. de pathol. exot. **5.** 1912. Nr. 9.
— et **Cassuto:** Sur un cas de Kala-azar etc. Bull. de l'acad. de méd. 1907. 203.
— et **Conor, M.:** Quelques experiences pratiquées-avec le virus de la Leishmaniose naturelle de chien etc. Bull. de la soc. de pathol. exot. **5.** 1917. Nr. **6.**
— et **Comte, C.:** Origine canine du Kala-azar. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1908. 299.
— — et **Manceaux, L.:** Recherches sur le Kala-azar etc. Arch. de l'inst. Pasteur. Tunis. 1908. 97.
— — — et **Cortesi, A.:** id. Arch. de l'inst. Pasteur. Tunis. 1908. 143.
— et **Conor, A.:** Application du 606 au traitement du Kala-azar. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1910. 717.

Nicolle, C., Conséil, E., Comte, C. et Cassuto, E.: Recherches sur le Kala-azar etc. Arch. de l'inst. Pasteur. Tunis. 51. 1908. Nr. 68.
— Cortesi, A. et Levy, F.: Application de l'arsénobenzol au traitement du Kala-azar. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1911. Nr. 4.
— Gaviolo, M., Manceaux, L. et Comte, C.: Récherches sur le Kala-azar infantile etc. Arch. de l'inst. Pasteur. Tunis. 1909. Nr. 3.
— et Levy, E.: Un cas de Kala-azar terminé par la guérison. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1911. Nr. 3.
— et Lebailly, Ch.: Multiplicité des rats et eruption peritonéale dans le Kala-azar etc. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 81. 1918. Nr. 5.
— Morpurgo, Mara, Cortesi, Levy, Conor et Conseil: Nouveaux faits d'observations ou d'experience relatifs au Kala-azar. Arch. de l'inst. Pasteur. Tunis. 1911. Nr. 2.
— Porot, Domela, Cortesi, Comte et Calamida: Recherches sur le Kala-azar infantil etc. Arch. de l'inst. Pasteur. Tunis. 1909. 25.
— et Siore: Faible virulence des cultures de Leishmania tropica etc. Arch. de l'inst. Pasteur. Tunis. 1908. Nr. 4.
Novy, F. G.: Canine infection with cultures of Leishmania infantum. Journ. of the Americ. med. assoc. 1908. 1423.
— Sur Leishmaniose infantum. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1909. Nr. 7.
Olsen, O.: Serologische Untersuchungen bei zwei Fällen von Kala-azar. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 22. 1918. Nr. 6.
Pastore, R.: Chemoterapia nella Leishmaniosi interna. Pediatria. 27. 1916. Nr. 2.
Patanè, C.: Sul primo caso autoctono di Leishmaniosi interna in Cirenaica. Pathologica 9. 1917. Nr. 207.
Patton, W. S.: The development of the Leishman-Donovan parasite in Cimex rotundatus. Ann. rep. bact. etc. Guindy. 1907.
— Preliminary report of the development of the Leishman-Donovan body in the Bed Bug. Sc. mem. gov. India etc. 1907. Nr. 27.
— Inoculation of dogs with the parasit of Kala-azar etc. Parasitology. 1908. Nr. 4.
— The parasite of Kala-azar and allied organism etc. Transact. soc. of trop. med. and hyg. 1909. 113.
— id. Lancet. 1909. Nr. 5.
— id. Brit. med. Journ. 1909. 216.
— The development of the parasite of indian Kala-azar etc. Calcutta. 1912. New ser. Nr. 53.
— The Kala-azar problem. Brit. med. Journ. 1912. Nr. 2.
— Is Kala-azar in Madras of animal origin? Proc. of the meet. of the gen. mal. comm. held at Madras. 1912. Nov.
— id. Ind. Journ. med. res. 1. 1913. Nr. 1.
— Further observations on the development of Herpetomonas Donovani in cimex rotundatus and cimex lectularius. 1912. Nov.
— Some reflections on the Kala-azar etc. Ind. Journ. med. res. 9. 1922. Nr. 3.
Petrone, G. A.: Sulle anemie nell' infanzia. Atti di rel. al V Congr. it. Pediatria. Roma 1905.
— id. Il Policlinico, sez. prat. 1905. Nr. 24.
— Anemia splenica e anemia leucemica infantile. Il Policlinico, sez. prat. 1910. Nr. 1.
— Sopra 7 casi d' anemia da Leishmania. Rif. med. 28. 1912. Nr. 30.
Petrow, N. W.: Ein Fall von Kala-azar. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 209. 1912. Nr. 3.
— Sluchai tropichelskoi splenomegali (Kala-azar). Russki Vrach. 1912. Nr. 26.
Pianese, G.: Sull' anemia splenica infantile. Riunione pat. Roma. 1905.
— id. Gazz. internaz. di med., chirurg., ig. etc. 8. 1905.
— Ulteriori ricerche sull' anemia infantum a Leishmania. Atti d. R. accad. med.-chir. Napoli. 1908. Nr. 3.
— Caratteri chimici e reperti ematologici etc. Atti d. R. accad. med.-chir. Napoli. 1909. Nr. 1.
— Anemia splenica infantile. Gazz. d. osp. e d. clin. 1909. Nr. 73.
— Le due forme di anemia splenica infantile. Il Policlinico. 1909. Nr. 24.

Pittaluga, G.: El Kala-azar infantil en la costa de España. Riv. clin. de Madrid. 1912. Oct.
— Kala-azar infantile e Leishmaniosi canina etc. Pathologica. 5. 1914. Nr. 6.
— Dietro y Vilà: Estudio sobre el Kala-azar infantil etc. Bol. inst. Nac. Alfonso XIII. 1912.
Porcelli-Titone, F.: L'azione antiproduttiva dei raggi ultravioletti studiata in protozoi (Leishmania). Pediatria. 24. 1916. Nr. 3.
Price, J.: Notes on Kala-azar. Indian med. Gaz. 1902. 379.
— Notes on an anomalous type of Kala-azar. Indian med. Gaz. 52. 1917. Nr. 12.
— Antimoy in Kala-azar. Brit. med. Journ. 1920. Sept.
— Kala-azar in Europeans in the Nowgong etc. Indian med. Gaz. 55. 1920. Nr. 3.
— and Rogers, L.: The uniform succes of segregation Measures in Eradicating Kala-azar Brit. med. Journ. 1914. Febr.
Pringault, E.: Existence de la Leishmaniose canine à Marseille. Bull. de la soc. de pathol. exot. 7. 1914. Nr. 1.
— Bull. de la soc. de pathol. exot. 9. 1916. Nr. 9.
Puech, R.: O disodo-luargol na therapeutica das manifestaecõs da Heredo-syphilis e a Leishmania. Ann. Paulist. med. e chirurg. 10. 1909. Nr. 12.
Pulverenti, G.: Sulla cultura della Leishmania. Atti d. accad. Gioemia Catania. 1910. Nr. 5.
— La Leishmaniosi del cane a Catania. Pathologica. 1911. Nr. 60.
— e Tomanelli, A.: Sulla trasmissibilità della Leishmania di Catania. Pathologica. 1910. Nr. 2.
Quilichini: Un cas de Leishmaniose infantil suivi par guérison etc. Bull. de la soc. de pathol. exot. 6. 1913. Nr. 7.
Ray, Ch.: Haemolytic test in Kala-azar. Indian med. Gaz. 56. 1921. Nr. 1.
— H.: The speedy recovery of a case of Kala-azar etc. Calc. med. Journ. 1916. Jan., oct.
— U. N.: Third report on the treatment of Kala-azar with special reference to the use of antimony formaldehyde. Indian med. Gaz. 1916. Nr. 5.
— Indian med. Gaz. 50. 1915. Nr. 12.
— Further observations on the treatment of Kala-azar and cases treated with metallic antimony etc. Indian med. Gaz. 51. 1916. Nr. 1.
Rayband, A.: Les Leishmanioses. Marseille méd. 51. 1914.
Rogers, L.: The epidemic malarial fever of Assam, or Kala-azar etc. Indian med. Gaz. 1898. 210.
— Brit. med. Journ. 1898. 819.
— Med. Rec. 1899. 517.
— Brit. med. Journ. 1899. 1464.
— Note on the occurrence of Leishman-Donovan bodies in cachexial fevers etc. Brit. med. Journ. 1904. 1249.
— Brit. med. Journ. 1904. 645.
— Journ. of trop. med. a. hyg. 1904. Aug.
— Indian. med. Gaz. 1904. 158.
— Preliminary note on the developement of tripanosoma in cultures of the Cunigham-Leishman-Donovan bodies etc. Lancet. 1904. July.
— On the developement of flagellated organisms etc. Quart. Journ. of microscop. science. 1904. Nov.
— Lancet. 1905. June.
— The diagnostic and prognostic value of the leucopenia of Kala-azar etc. Brit. med. Journ. April.
— The nature and prophylaxis in the Dinajpur district. Indian med. Gaz. 1905. 90.
— Kala-azar. Journ. of roy. inst. of pub. Health. 1907. 227.
— On Kala-azar, its differentiation and its epidemiology etc. Lancet. 1907. 486.
— Brit. med. Journ. 1907. 427.
— Further work on the treatment of Kala-azar etc. Indian med. Gaz. 53. 1905. Nr. 5.
— Tartar emetic in Kala-azar. Brit. med. Journ. 1915. July.
— Indian med. Gaz. 50. 1915. Nr. 10.
— Indian med. Gaz. 52 1917. Nr. 7.
— Lancet. 1916. Nov.

Rogers, L.: Chronic splenomegaly in Bengal etc. Indian med. Gaz. 52. 1917. Nr. 1.
— Further experience in the tartar emetic treatment of Kala-azar etc. Indian med. Gaz. 52. 1917. Nr. 7, 8.
— Sodium antimonyl tartrate in Kala-azar etc. Indian med. Gaz. 53. 1918. Nr. 5.
— Colloid antimony sulphide in Kala-azar. Lancet. 1919. Mar.
— and Hume, N. H.: The treatment of Kala-azar by tartar emetic. Brit. med. Journ. 1916. Fevr.
— and Shorten, A. J.: The alkalinity of the blood in Kala-azar etc. Ind. Journ. med. res. 2. 1915. Nr. 4.
Roig-Raventós: Kala-azar infantil. Rev. med. de Barcel. 40. 1914.
— Tratamento del Kala-azar infantil. Rev. med. de Barcel. 41. 1915.
Ross, R.: Report on the nature of Kala-azar. Calcutta 1899.
— Infectiousness of malarial fever and Kala-azar. Indian med. Gaz. 1899. 233.
— Note on the bodies recently described by Leishman-Donovan. Brit. med. Journ. 1903. Nov.
— Brit. med. Journ. 1903. 1401.
— The Leishman-Donovan body. Brit. med. Journ. 1904. 1049.
— Brit. med. Journ. 1904. 160.
— Brit. med. Journ. 1904. 98.
Roux, M.: Traité pratique des maladies des pays chauds. 1889. 263.
— Sur un cas de Leishmaniose observé à Ilger. Bull. de l'acad. de méd. 1911. Nr. 23.
Row, R.: Development of flagellated organisms etc. Indian med. Gaz. 1909. 118. Suppl.
— Quart. Journ. of microscop. science. 1909. 797.
— Further observations on Leishmania tropica of Oriental sore etc. Brit. med. Journ. 1910. 867.
— Some experimental facts on Kala-azar. Journ. of trop. med. a. hyg. 15. 1912. Nr. 21.
— Evolution of the Diagnostic methods in Kala-azar etc. Transact. grant. med. soc. 1918.
— e Ruata, G. R.: Kala-azar o splenomegalia tropicale. Clin. med. ital. 1904. 418.
— Journ. of trop. med. a. hyg. 1904. 350.
Ruge, R.: Tropenkrankheiten. Virchows Jahresber. d. ges. Med. 1909. 500.
— Virchows Jahresber. d. ges. Med. 1910. 533.
Rutelli, G.: Concorrenza vitale fra parassiti malarici e corpi di Leishman. Atti soc. ital. Pediatria. 1921. 414.
Sangiorgi, G.: Sulla possibilità della trasmissioni dei protozoi per mezzo del cimex lectularius. Giorn. R. Accad. med. Torino. 1910. 228.
— Sulla presenza di forme di Leishmania infantum nella pulce etc. Pathologica. 1911. Nr. 53.
— Policlinico, sez. prat. 1911. Nr. 7.
— Pathologica. 1911. Nr. 56.
— Pathologica. 1911. Nr. 61.
Salvatore, D.: Culture di Leishmania hominis iniettate nel peritoneo dei cani. Mal. e mal. d. paesi caldi. 5. 1914. Nr. 1.
Schneider, G. E.: Leishmanioses. Gaz. des hôp. civ. et milit. 1909. 1543.
— La Leishmaniose infantile. Clin. infant. 8. 1910.
Scordo, F.: Prime ricerche sul ricambio materiale in un caso di Kala-azar. Tip. Labicana Roma. 1910. 22.
— Contributo alla conoscenza della patologia dei reni etc. nel Kala-azar. Tip. Labicana 1910. 51.
— La vitalità della Leishmania-Donovani etc. Tip. S. Guerriera. Messina. 1911. Nr. 2.
— Leucociti della cavia e del coniglio in contatto delle forme flagellate della Leishmania-Donovani etc. Mal. e mal. dei paesi caldi. 3. 1912.
— Über einige Infektionsversuche der Anopheles mit dem Milzsaft von Leishmaniose-Kranken. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 70. 1913. Nr. 1—2.
— Über die Frage der Übertragbarkeit des Kala-azars usw. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 70. 1913. Nr. 5—6.
— Alterazioni morfologiche dei corpi di Leishman nel Kala-azar. Mal. e mal. d. paesi caldi. 4. 1913. Nr. 5.
Seidelin, H.: Leishmaniosis and babesiasis in Jukatan. Ann. of trop. med. a. parasitol. 6. 1912. Nr. 2.

Sergent, Ed. et Sergent, Et.: Sur un culicide nouveau très comun a Biskra etc. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1905. 673.
— — Kala-azar. Existence de la Leishmaniosis chez les chiens d'Alger? Bull. de la soc. de pathol. exot. 1910. Nr. 8.
— — Lemaire, G. et Lhéritier, A.: Transmission de Leishmania de chien à chien par piqûres des puces. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1. 1912. Nr. 8.
— — et de Monzon: Quatrième observation de Kala-azar etc. Bull. de la soc. de pathol. exot. 9. 1916. Nr. 9.
Shara, B.: Treatment of Kala-azar by intramuscular and oral medication. Calcutta med. Journ. 1920. Oct.
Sluka, E.: Un cas de Kala-azar. Semaine méd. 1908. 588.
Smalhnau, A. B.: Note on some cellular bodies found in a case of mediterranean Leishmaniosis. Journ. of the roy. army med. corps. 21. 1913. Nr. 6.
Somma, L.: Sull' anemia splenica infantile. Arch. pat. inf. 1884.
— Arch. ital. Pediatria. 1890.
Spagnolio, G.: Intorno a due nuovi casi di Kala-azar in Sicilia. Gazz. med. ital. 1910. 201.
— Tip. Labicana. 1910. 44.
— Tip. F. Centenari. 1911. 31.
— Intorno alla guarigione spontanea del Kala-azar. Tip. S. Guerriera. 1911. Nr. 2.
— Sulla vitalità della Leishmaniosi-Donovani in simbiosi con germi etc. Mal. e mal. d. paesi caldi. 3. 1917. Nr. 5.
— Leishmaniosi interna etc. Mal. e mal. paesi caldi. 8. 1912. Nr. 11.
— Sulla gangliopuntura nella diagnosi di Leishmaniosi. Mal. e mal. d. paesi caldi. 4. 1913. Nr. 5.
— Vizio cardiaco e Leishmaniosi interna. Mal. e mal. d. paesi caldi. 6. 1915. Nr. 4.
— La cura della Leishmaniosi interna con i preparati di antimonio. Mal. e mal. paesi caldi. 7. 1916. Nr. 4.
— Leishmaniosi canina ed umana etc. Mal. e mal. d. paesi caldi. 6. 1915. Nr. 5.
— Rif. med. 30. 1914. Nr. 7.
— Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 75. 1915. Nr. 9.
— La cura del Kala-azar infantile con i preparati di antimonio. Giorn. di clin. med. 1. 1920. Nr. 5.
Splendore, A.: Buba-Blastomicosi-Leishmaniosi etc. Policlinico. 1911. 30.
— Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1911. 105.
— Ann. d'hyg. et méd. col. 1911. Nr. 2.
— Leishmaniosi con localizzazioni nella cavità mucosa. Bull. de la soc. de pathol. exot. 5. 1912. Nr. 6.
Spolverini, L. M.: Contributo allo studio della Leishmaniosi infantum. Pediatria. 21. 1913. Nr. 9.
Statham, J. C. B.: Preliminary note on the cultivation of the Leishman body. Journ. of the roy. army med. corps. 1905. 13.
— Kala-azar etc. Journ. of the roy. army med. corps. 1905. 249.
— Transact. med. Journ. 1906. 31.
— and Butler, G. G.: Note on certain bodies found by liver puncture etc. Journ. of the roy. army med. corps. 21. 1913. Nr. 6.
Sutherland, W. D. and Mitra, G. C.: The Wassermann reaktion in Malaria, Kala-azar and Leprosi. Ind. Journ. med. res. 2. 1915. Nr. 4.
Tashim, J.: Sur l'existence en Tripolitania du Kala-azar etc. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1910. 511.
— Arch. de l'inst. Pasteur. Tunis. 1910. 158.
Timpano, P.: Un caso di anemia splenica infantile da parassiti di Leishman. Rif. med. 1910. 490.
Thomson, J. G. and Sinton, J. A.: Leishmania-Donovani in cultures etc. Proc. of the roy. soc. of med. 14. 1921. Nr. 8.
Tomaselli, A.: Studio delle Leishmanie nel succo della milza nel Kala-azar. Policlinico, sec. med. 1910. 40.
— Alcune ricerche sul sangue degli ammalati di Kala-azar. Riv. crit. di clin. med. 1910. 337.

Torres, O.: O valor do tartaro emetico na Leishmaniosi etc. Braz. med. 29. 1915. Nr. 13.
— Distribuc. geograf. do Leishmaniosi na Bahio. Ann. di med. e chirurg. 8. 1917. Nr. 2.
Tournier, E.: Note sur un cas de Kala-azar infantile etc. Bull. de la soc. de pathol. exot. 13. 1920. Nr. 3.
Tyzzer, E. E. and Walker, E. L.: A comparative study of Leishmania infantum etc. Ind. Journ. med. res. 40. 1919. Nr. 2.
Vaglio, R.: Sul reperto del parassita di Leishman nel sangue periferico etc. Pediatria. 22. 1914. Nr. 9.
Ventura, C.: Considerazioni etiologiche intorno a un caso di anemia splenica infantile. Gazz. d. osp. e d. clin. 1909. 313.
Vilà, M.: Un caso de Kala-azar en un adulto. Rev. clin. mad. 12. 1914.
— Caracteres de la Leishmaniosis canine en Tortosa. Rev. clin. mad. 18. 1915.
Visentini, A.: Über die Morphologie und den Entwicklungskreis der Leishmania usw. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1910. Nr. 4.
— Tip. Labicana. 1910. Nr. 2.
— Sulla distribuzione geografica del Kala-azar in Italia etc. Tip. Centenari. 1910. Nr. 3.
— Mal. e mal. d. paesi caldi. 1910. 157.
— Sull' anatomia patologica del Kala-azar etc. Tip. Labicana. 1910. 41.
— Contributo alla conoscenza del Kala-azar in Italia. Tip. Labicana. 1910. Nr. 1.
— Rif. med. 1910. 507.
— Sull' anatomia patologica dell' anemia infettiva da Leishmania etc. Pathologica. 1910. 569.
— Meccanisme de l'immunité naturelle du rat etc. à l'agent des cultures de Leishmania. Bull. de la soc. de pathol. exot. 5. 1912. Nr. 6.
— On the morphology of the Leishmania of Italian Kala-azar etc. Quart. Journ. of microscop. science. 58. 1912. Nr. 2.
— Trasmissions of Leishmaniosis etc. Quart. Journ. of microscop. science. 18. 1912. Nr. 2.
— Le mie ricerche di trasmissione della Leishmaniosi. Pathologica. 5. 1913. Nr. 122.
— Ricerche morfologiche, culturali e biologiche sulla Leishmaniosi etc. Rend. accad. dei Lincei. 22. 1913. Nr. 11.
Verrienti, P. e Russi, P.: Contributo allo studio clinico del Kala-azar. Rif. med. 30. 1914. Nr. 36.
Volpino, G.: Infezione sperimentale da Leishmania infantum etc. Pathologica. 1911. 45.
— id. Il Policlinico. 1911. 208.
Ward, G. R.: Kala-azar in soldiers returning from Malta. Lancet. 1916. July.
Walker, E. L.: Observations on Leishmaniosis and pseudoleishmaniosis etc. New Orleans med. a. surg. Journ. 70. 1917. Nr. 3.
Wenyon, C. M.: A supposed peculiarity in the structure of the Leishmania etc. Journ. of trop. med. a. hyg. 15. 1912. Nr. 13.
— Kala-azar in Malta etc. Trans. soc. trop. med. a. hyg. 7. 1914. Nr. 3.
— The culture of Leishmania from the finger blood etc. Journ. of trop. med. a. hyg. 17. 1914. Nr. 4.
— Flagellate forms of Leishmania-Donovani etc. Journ. of trop. med. a. hyg. 18. 1915. Nr. 19.
— Leishmania problems etc. Journ. of trop. med. a. hyg. 18. 1915. Nr. 21.
White, Ch.: Notes on a case of Kala-azar. Journ. of the roy. army med. corps. 1910. 313.
Whipham, T. R.: Case of Kala-azar. Proc. of the roy. soc. of med. 7. 1914. Nr. 4.
Wylie: Kala-azar in Nord-China. China med. Journ. 34. 1920. Nr. 6.
Yakimoff, W. L.: De la periode d'incubation chez les animaux etc. pour Leishmania. Bull. de la soc. de pathol. exot. 8. 1915. Nr. 7.
— Contribution à l'etude des Leishmanioses etc. Bull. de la soc. de pathol. exot. 8. 1915. Nr. 7.
— et Kohl-Yakimoff, N.: Leishmaniose canine à Tunis. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1911. Nr. 7.
— — L'infection des animaux de laboratoire par la Leishmania infantum etc. Bull. de la soc. de pathol. exot. 5. 1912. Nr. 6.
— et Schockhor, N. J.: Recherches sur les maladies trop. humaines etc. Bull. de la soc. de pathol. exot. 7. 1914. Nr. 3.

Young, T. C.: An account of an investigation of the prevalence of endemic Kala-azar etc. Proc. meet. of gen. mal. comm. held at Madras. 1912. Nov.
Zamboni: Röntgenterapia nell'anemia splenica infantile. Boll. d. soc. med.-chirurg. d. Bologna. 1908.
— Il Policlinico. 1908. 528.
— Ricerche anatomo-patologiche sull'anemia splenica infantile. Riv. di clin. pediatr. 1909. Nr. 10.
— Osservazioni cliniche etc. sull'anemia splenica infantile. Riv. di clin. pediatr. 1910. Nr. 7.
Zincone, P.: Leishmaniosi interna in provincia di Caserta. Mal. e mal. d. paesi caldi. 7. 1916. Nr. 1.

I. Krankheitsbegriff.

Die Leishmaniosis infantum ist eine chronische, vorwiegend an den Küsten des Mittelländischen Meeres endemische Infektionskrankheit, die hauptsächlich Kinder in den ersten Lebensjahren befällt. Sie charakterisiert sich durch irreguläres Fieber, tiefe Blässe, progressive Milzvergrößerung und Abmagerung. Ohne spezifische Behandlung ist ihr Verlauf meistens tödlich. Sie wird durch einen Parasiten hervorgerufen, welcher zum ersten Male von Pianese in Italien beschrieben und später mit dem von Leishman und Donovan bei Kala-azar-Kranken entdeckten, identifiziert wurde.

II. Geschichtliches.

Der Kala-azar existierte sicher in Indien schon seit langer Zeit, aber wir finden die ersten Hinweise in der Literatur im Jahre 1882, als M. C. Naught die Aufmerksamkeit der medizinischen Behörde in einem Berichte auf diese Krankheit hervorrief.

Nach Ross sollte man Kala-jwar und nicht Kala-azar sagen (jwar in Sanskrit heißt Krankheit, Fieber und Kala heißt schwarz oder tödlich). In einigen indischen Gegenden heißt die Krankheit Kala-dukh (dukh bedeutet Leid, Schmerz).

Giles (1890), Rogers (1897), Ross (1898) mit einer Untersuchung beauftragt, behaupteten, daß der Kala-azar eine Art Paludismus sei. Da aber die Krankheit in epidemischer Form erschien, übertragbar war, und die Chininpräparate keine spezifische Wirkung auf das Fieber hatten, widersprach der angenommenen malarischen Natur der Krankheit.

Im Jahre 1903 fand Leishman in der Pulpa einer sehr vergrößerten Milz eines wegen Dumdum-Fiebers verstorbenen Soldaten (Dumdum ist eine Lokalität bei Kalkutta) eine Menge runder und ovaler Körperchen von 2—3 μ Durchmesser, die, mit Romanowsky gefärbt, zwei Chromatinmassen zeigten, eine große runde, die andere kleiner und gewöhnlich stäbchenförmig. Diese Elemente fanden sich isoliert in den Zellen und auch zu 20—50 angehäuft.

Leishman, der sich damals mit der Naganakrankheit beschäftigte, nahm an, daß der Erreger des Dumdum-Fiebers ein Tripanosom sei.

Einen Monat nach der Entdeckung Leishmans gab Donovan bekannt, die von Leishman beschriebenen Körperchen in der Pulpa splenica eines 12jährigen Knaben, mit irregulärem Fieber erkrankt, dreimal beobachtet zu

haben. Er behauptete mit Recht, daß die Leishmanschen Körperchen nicht als postmortale Tripanosomenveränderungsprodukte angesehen werden könnten.

Laveran, Mesnil und Ross beobachteten die ihnen von Donovan zugesandten Präparate und behaupteten, es handle sich um ein neues Hämatozoarium, für welches Ross den Namen Leishmania Donovani vorschlug.

Derselbe Parasit wurde später von Manson, Low, Marchand, Lindgham und Leishman selbst in einigen Fällen von tropischer Splenomegalie nachgewiesen.

Schon Ross und Donovan fiel die Ähnlichkeit der Leishmania Donovani mit dem Kala-azar auf, aber erst im Dezember 1903 entdeckte Bentley die Leishman-Donovanschen Körperchen im indischen Kala-azar.

Dank der Entdeckung des Parasiten stellte man in verschiedenen Teilen der Erde endemische Herde von Kala-azar fest und identifizierte mit diesem alle früher unter den Namen von Tropical splenomegaly, Black sickness, Sirkari disease, Sahib's disease, Burdwan fever und Dumdum fever beschriebenen Formen.

Im Jahre 1835 beschrieb Roeser eine Form von Splenomegalie bei Kindern auf der Insel Spezia.

Im Jahre 1880 beschrieb Cardarelli klinisch dieses Krankheitsbild, das sicher seit vielen Jahren in Italien existierte, unter dem Namen infantile, infektive Pseudoleukämie oder Anaemia splenica infantilis oder infectiosa. Die Krankheit wurde später von Somma, Fede und vielen Ärzten der napoletanischen Schule beschrieben. Diesen Klinikern, obwohl sie die infektiöse Natur der Krankheit erkannt hatten, gelang es nicht, den Krankheitserreger nachzuweisen.

Das Verdienst, diesen Beweis erbracht zu haben, gebührt Pianese, der als erster im Jahre 1905 in Neapel in den Organen einiger mit Anaemia splenica behafteten Kindern einen dem von Leishman und Donovan entdeckten morphologisch ähnlichen Parasiten fand.

Pianese hat auch die ersten anatomisch-pathologischen Untersuchungen bei dieser Krankheit ausgeführt, die später von Dionisi ergänzt wurden.

Im Jahre 1908 beschrieb Nicolle mit seinen Mitarbeitern diese Krankheitsform in Tunis und lieferte sehr interessante Beiträge zur Kenntnis dieser Krankheit. Es gelang ihm, den Parasiten zu kultivieren, die Infektion vom Menschen auf den Hund zu übertragen, die spontane Infektion beim Hunde zu beweisen, die er mit der menschlichen für identisch hielt, und er stellte die Hypothese auf, daß die Krankheit vom Hunde durch einen Zwischenwirt auf den Menschen übertragen werde.

Im Jahre 1909 veröffentlichte Gabbi die ersten in Messina beobachteten Fälle und erwähnt die Möglichkeit endemischer Herde. Bald darauf wird die Krankheit in Catania, Palermo, Calabrien, auf den Eolischen Inseln, auf Malta, in Lissabon, Rom, Tripolis, Algier, in Pulien, Griechenland und in Triest beschrieben.

In allen diesen Zentren wurde gleichzeitig auch die spontane Leishmaniose des Hundes nachgewiesen, in Italien im Jahre 1909 zuerst von Basile festgestellt, der viele infizierte Hunde in Bordonaro fand, wo Gabbi einen endemischen Herd von Leishmania humana beschrieben hatte, später wurde

die Kinderleishmaniose in Rom, Algier, Lissabon, Calabrien, auf Malta, in Griechenland, Catania, Turin, Ceylon und Palermo konstatiert.

Im Jahre 1910—1911 bestätigte Basile durch neue Untersuchungen die von Nicolle angenommene Identität zwischen Hunde- und Menschenleishmaniose und bewies mindestens in den Gegenden des Mittelländischen Meeres, daß die Krankheit durch den Floh übertragen wird.

Spätere Untersuchungen konnten aber diese Annahme nicht bestätigen, während die Übertragung durch die Wanzen wahrscheinlicher wurde.

Über die Frage, ob die bei uns vorkommende Krankheitsform mit dem indischen Kala-azar identisch sei, ist viel diskutiert worden und am Anfang waren die Autoren nicht einig. Heute ist mit dem Fortschreiten der Untersuchungen diese Identität fast überall angenommen.

Nicolle, der im Jahre 1908 sich sehr zurückhaltend über die Identität der zwei Krankheitsformen verhielt, behauptete einige Jahre später nicht mehr die Verschiedenheit der zwei Krankheiten nach den Untersuchungen von Row, dem gelungen ist, die indischen Parasiten auf demselben Nährboden zu kultivieren, auf welchem der Parasit unserer Gegenden wächst. Alle italienischen Autoren, mit Ausnahme von Pianese, der sie noch immer für verschieden hält, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, nehmen die zwei Krankheitsformen für identisch an.

Der stichhaltigste Einwand von seiten jener Autoren, die die zwei Krankheiten für identisch gehalten haben, war der, daß, während bei uns die Krankheit Kinder befällt, dieselbe in Indien vielmehr unter den Erwachsenen verbreitet ist.

Nun wenn es wahr ist, daß von der Krankheit in der Gegend des Mittelländischen Meeres vorwiegend Kinder befallen werden, so daß sie mit Recht als eine spezielle Kinderkrankheit angesehen wird, kann man anderseits nicht ableugnen, daß ausnahmsweise auch Erwachsene erkranken können. Übrigens obwohl in Indien die Krankheit nicht Erwachsene verschont, befällt sie auch dort vorwiegend Kinder und junge Leute.

Wenn es auch — was die Dauer der Krankheit betrifft — wahr ist, daß in Indien der Verlauf ein rascherer ist als bei uns, so wurden in Italien einige Fälle mit sehr akutem Verlauf beschrieben, bei denen die Krankheit nur etwas mehr als einen Monat dauerte.

Die Symptomatologie ist bei beiden Formen dieselbe, und eine auch in Indien häufige Komplikation, das Noma wurde auch bei uns beobachtet.

Jemma gab einen großen Wert zur Stützung der Identität beider Krankheitsformen den Darmgeschwüren, die er in einigen in seiner Klinik durchgeführten Sektionen beobachten konnte, eine Komplikation, die auch im indischen Kala-azar beobachtet wird.

Sich auf alle diese Beobachtungen stützend, konnten Jemma im Jahre 1912 in einer Relation am 1. Pädiatrischen internationalen Kongreß zu Paris. und Nicolle und Laveran im Jahre 1913 am 17. internationalen Kongreß zu London nachweisen, daß das indische Kala-azar und die infantile Leishmaniose von demselben Krankheitserreger, Leishmania Donovani, hervorgerufen sind.

III. Ätio-Pathogenese.

Alter.

Die Leishmaniosis infantum befällt vorwiegend das 1. und 2. Kindesalter und man beobachtet sie besonders im 2. und 3. Lebensjahre. Von unseren in Palermo vom Jahre 1908—1913 und in Neapel vom Jahre 1913 bis heute über 300 beobachteten Fällen war der jüngste Patient 6 Monate, der älteste 12 Jahre alt.

Auch die Fälle, die Pianese, Nicolle, Feletti, Abate, Longo und viele andere Autoren beschrieben haben, gehören alle zu diesem Alter. Nur Gabbi, obwohl er die größte Frequenz in den ersten 5 Lebensjahren annimmt, konnte diese Krankheitsform bei einem 38jährigen Mann, bei einem 18jährigen Jüngling und bei einem 11- und einem 13jährigen Mädchen beobachten.

Auch Fulci und Basile beschrieben einen Fall bei einem 19jährigen, Basett-Schmidt bei einem 29jährigen, der sich auf der Insel Malta infiziert hatte, Taschim bei einem 17jährigen Mädchen und Arscher bei einem 24jährigen Soldaten.

Alle Autoren beobachteten die Krankheit in den ersten Lebensjahren und nur ausnahmsweise im Jugendalter. Wir müssen deshalb, wie Nicolle richtig betont, die Leishmansche Anämie als eine Kinderkrankheit betrachten.

Geschlecht.

Was das Geschlecht unserer Fälle anbetrifft, war die eine Hälfte männlichen, die andere Hälfte weiblichen Geschlechts.

Pianese und Gabbi haben mehr das weibliche Geschlecht betroffen gesehen, Nicolle dagegen das männliche.

Wir glauben, daß das Geschlecht bei der Verteilung der Krankheit gar keine Rolle spielt.

Soziale und hygienische Verhältnisse.

Es sind meistens Kinder der armen Bevölkerung, speziell von Bauern betroffen. Von unseren Fällen gehörten kaum 10% wohlhabenden Familien an. Mit Ausnahme der letzten, ließen in allen anderen Fällen die hygienischen Verhältnisse viel zu wünschen übrig. In den kleinen Zentren fehlt gewöhnlich die Kanalisierung, die kleinen, schlecht gebauten Wohnungen werden oft von Familien von 10 und mehr Mitgliedern bewohnt.

Einfluß der Jahreszeiten.

Was der Einfluß der Jahreszeiten anbelangt, hat Gabbi die meisten Fälle in den Monaten April und Mai, Longo am Ende des Winters und am Anfang des Frühlings beobachtet; Basile glaubt, daß die Feuchtigkeit der Luft von Einfluß sein kann. Wir beobachteten die meisten Fälle in den Monaten Mai bis Juni.

Wenn man aber bedenkt, daß die Leishmansche Anämie eine Krankheit mit schleichendem Beginn und chronischem Verlauf ist, so ist es unmöglich, in den einzelnen Fällen den Zeitpunkt des Anfanges der Krankheit genau fest-

zustellen, so daß die Schätzung des Einflusses der Jahreszeiten auf die Entwicklung dieser Krankheitsform ungemein schwer erscheint.

Verbreitung.

Die Krankheit kommt im ganzen südlichen Becken des Mittelländischen Meeres vor, besonders den Küsten entlang.

Heute kann man nicht mehr bezweifeln, daß es außer den isolierten Fällen, die von mehreren Autoren beschrieben wurden, Herde gibt, wo die Krankheit endemisch auftritt und in einem kürzeren oder längeren Zeitraum mehrere Kinder befällt.

Der erste, der diese Herde studierte, war Gabbi in der Provinz von Messina und später wurden endemische Herde von Feletti, Longo und Pulvirenti in Catania, von La Cava in Calabrien, endlich in Griechenland auf den Inseln Hydra und Spezia beobachtet.

Ich habe im Jahre 1910 ausführlich beschrieben, daß es in der Umgebung Palermos mehrere endemische Herde gibt. Wir haben nunmehr die Überzeugung gewonnen, daß sie auch in Neapel vorhanden sind: die hauptsächlichen befinden sich in den Dörfern an den Füßen des Vesuvs und des Berges Somma und auf den Inseln Ischia und Capri.

Der Krankheitserreger.

Der in Italien zum ersten Male von Pianese im Jahre 1905 beschriebene und später von zahlreichen Autoren im Becken des Mittelländischen Meeres beobachtete Parasit der Leishmanschen Anämie ist durch seine morphologischen und kulturellen Kennzeichen dem von Leishman und Donovan entdeckten vollkommen identisch.

Er besteht aus einer zytoplasmatischen Masse verschiedener Größe von runder oder ovaler Form. Die runden Formen messen im Durchmesser 2—3 μ, die ovalen 3—5 μ und 1—3 μ.

Am Körper des Parasiten unterscheidet man die Membran, das Zytoplasma, den Kern und den Blepharoblast.

Die von Pianese angenommene, von anderen Autoren nicht erwähnte Membran wurde von uns konstatiert. Ob es sich um eine Membran oder um eine Differenzierung des peripheren Protoplasmas handelt, ist noch nicht sichergestellt.

Das Zytoplasma ist fein granuliert und kann manchmal, hauptsächlich in der Nähe des Kerns, Vakuolen zeigen. Diese Vakuolen fehlen bei den kleinen und werden oft bei den großen Formen beobachtet.

Mit Giemsa und allen giemsaähnlichen Blutfärbepräparaten färben sie sich lichtblau.

Der Kern ist rund, manchmal etwas länglich und besteht aus einer dichten chromatischen Substanz; er liegt meistens zentral, zuweilen auch exzentrisch, ist verschieden groß, gewöhnlich aber nicht über 2 μ.

Der Blepharoblast hat die Form eines plumpen Stäbchens und liegt tangential oder senkrecht zum Kern, seine Größe überschreitet nie 1—1,5 μ oder 0,5 μ. Manchmal ist er auch punktförmig oder rund und kann aber auch fehlen. Kern und Blepharoblast färben sich intensiv mit Giemsa.

Die Vermehrung des Parasiten vollzieht sich durch direkte Teilung, die zuerst im Kern, dann im Protoplasma und vielleicht auch im Blepharoblast vor sich geht; es scheint, daß dieselbe sich in den parasitenreichen Nestern, die aus dem Protoplasma der groben mononukleären Zellen stammen, vollzieht; in denselben sieht man manchmal sehr deutlich den Parasiten, manchmal nur einen Haufen gut gefärbter Kerne, aber ohne deutliches Protoplasma.

Im infizierten Organismus befinden sich die Leishmanschen Parasiten konstant in der Milz, Leber und Knochenmark und greifen die Mesenchymzellen dieser Organe an.

Man kann sie auch in den Nieren, im Darm und in den Lymphdrüsen (Nicolle, Jemma, Visentini, Scordo), in den Muskeln (Visentini), in der Zerebrospinalflüssigkeit und in den Meningen (Basile, Visentini) finden.

Bei der Obduktion eines in meiner Klinik in Palermo verstorbenen Kindes konnten wir die Parasiten in allen Organen, auch in den Meningen und in den Lungen finden.

Nicolle hat in einem Falle die Parasiten in einem großen Mononukleären im zirkulierenden Blute gefunden. Einige Jahre später konnte Cannata in fast allen Fällen die Parasiten im zirkulierenden Blute nachweisen; Vaglio und Rutelli bestätigten diesen Befund.

Longo fand die Parasiten in den roten Blutkörperchen, wie Donovan und Laveran beim indischen Kala-azar. Dieser Befund ist aber von anderen Autoren nicht bestätigt worden.

Die Zahl der in den einzelnen Zellen enthaltenen Parasiten ist sehr verschieden, in mancher Zelle findet man bis 200 Parasiten, während es Zellen gibt, die nur einen oder zwei enthalten.

Die Parasiten sind immer intrazellulär, aber in den Strichpräparaten treten sie aus und erscheinen dann frei.

Da die mit Parasiten beladenen Zellen phagozytäre Eigenschaften besitzen, so liegt der Gedanke nahe, daß die Parasiten von denselben aufgenommen werden; wir können aber annehmen, daß nicht alle Parasiten, die in einer Zelle sich befinden, von derselben phagozytiert werden, sondern vielmehr eine geringe Zahl aufgenommen worden sei und dann eine intrazelluläre Vermehrung der aufgenommenen Parasiten stattgefunden habe. Es ist noch nicht völlig aufgeklärt, auf welchem Wege die Parasiten in den Organismus eindringen, alles spricht aber dafür, daß die Parasiten sich durch die Blutbahn verbreiten und so in die verschiedenen Organe gelangen.

Kulturen.

Die ersten Kulturen der Leishmanschen Parasiten erhielt Rogers in Indien. Er konnte die Umwandlung des geißelfreien Parasiten in die Geißelform beobachten, indem er eine gewisse Menge Blut aus der Milz mit zitronensaurem Natron bei 22° C versetzte und in Eprouvetten aufbewahrte.

Chatterjee erhielt mit derselben Technik die gleichen Resultate. Später beschrieb Rogers auf Grund neuer Untersuchungen den kulturell gezüchteten Parasiten ausführlich und studierte den Widerstand gegenüber verschiedenen Temperaturen und Salzlösungen; er versuchte mit negativem Resultat den

Parasiten anaerob zu züchten und bekam üppige Kulturen auf mit zitronensaurem Natron versetztem Kaninchenblut.

Rogers Befunde wurden von Stathan, Leishman, Christophers und Mackenzie bestätigt. Später folgten die Versuche von Nicolle, dem es nicht gelang, den Parasiten auf dem Rogersschen Boden zu kultivieren, wohl aber auf dem Novy-Mac-Nealschen Nährboden die besten Resultate erhielt: Er konnte bei einer Temperatur von 22° am 7. Tag nach der Impfung die Entwicklung der Parasiten im Kondenswasser konstatieren und dieselben leicht überimpfen.

Bessere Resultate erhielt Nicolle durch Vereinfachung des Novy-Mac-Nealschen Nährbodens, und dieser, mit dem Namen Novy-Mac-Neal-Nicollescher bezeichnete, ist noch heute einstimmig als der beste Nährboden für die Entwicklung der Leishmanschen Parasiten anerkannt.

Die ersten Kulturen in Italien erhielten in meiner Anstalt di Cristina und Cannata; später erhielten Feletti, Longo, Gabbi, Franchini und Pulverenti positive Resultate.

Besonderes Interesse boten unsere ersten Kulturen. Durch Impfung kleiner Milz- und Leberpartikelchen von experimentell infizierten Hunden und eines auf der Klinik verstorbenen Kindes, erhielten wir positive Resultate auf dem Novy-Mac-Neal-Nicolleschen Nährboden, auf Hundeblutagar und anaerob auf mit zitronensaurem Natron versetztem Kaninchenblut.

Auf den zwei ersten Nährböden wurde nach 8—10 Tagen die Entwicklung sehr kleiner Kolonien beobachtet, die allmählich Stecknadelkopf- bis Kleinlinsengröße erreichten; diese Kolonien waren über die Agaroberfläche erhaben, glänzend, mit deutlichen Konturen, konvexer Oberfläche und ovaler oder zirkulärer Form. Überimpfungen dieser Kulturen gelangen bis zur dritten Generation.

Diese Entwicklung auf der Agaroberfläche wurde nach mir auch von Franchini beobachtet und Nicolle und Manceaux gelang die Überimpfung der tropischen Leishmania auf den Novy-Mac-Neal-Nicolleschen kondenswasserfreien Nährboden. Später haben wir durch Impfung von Milzblut, das aus infizierten Hunden stammte, Kulturen auch im Kondenswasser des Novy-Mac-Neal-Nicolleschen Agarnährbodens erhalten und es zeigten sich sehr zahlreiche und üppige Kulturen, die sich ins Unendliche überimpfen ließen.

Außer den genannten Nährböden haben wir bei den ersten Versuchen zahlreiche andere flüssige und feste Nährmedien mit negativem Resultat geprüft.

Wir erhielten auch durch Impfung von Milzblut eines Kindes auf den von Bordet und Gengou für die Isolierung des Pertussiserregers angegebenen Nährboden die Parasiten in Kondenswasser. Die Überimpfungen auf Novy-Mac-Neal-Nicolleschem Agar gingen reichlich auf.

Es ist uns auch die Überimpfung des Leishmanschen Parasiten von Novy-Mac-Neal-Nicolleschem Nährboden auf Menschenblutagar und Aszitesagar gelungen. Caronia und Cannata bekamen üppige Kulturen auf Bordet-Gengou-Nährboden, indem sie direkt das Blut aus der Vene in den Nährboden einpflanzten.

Giugni glaubte, daß das Blutserum der Kranken die Entwicklung der Parasiten verhindere, während Caronia und Cannata keine Bedeutung diesem Faktor zuschrieben.

G. Jemma konnte beweisen, daß die Parasiten auf Novy-Mac-Neal-Nicolleschen Nährboden, mit Blut gesunder Individuen vorbereitet, üppig wachsen; es gibt doch einige Individuen, die im eigenen Serum Substanzen besitzen, die die normale Entwicklung des Parasiten verhindern.

Longo erhielt Kulturen in schwach mit zitronensaurem Natron versetzten Milzblut, das Parasiten enthielt. Gabbi und Longo haben diesem Resultat einen großen Wert für die Identifizierung des indischen Kala-azar-Parasiten mit dem unserer Gegenden zugeschrieben, die infolge weiterer biologischer und morphologischer Charaktere völlig identisch sind.

Die Versuche von Row, dem die Züchtung des indischen Parasiten auf dem Novy-Mac-Neal-Nicolleschen Boden gelungen ist, bestätigen vom kulturellen Standpunkt aus die Identität der zwei Parasiten.

Franchini kultivierte mit Erfolg den Parasiten in einer mit defibriniertem Kaninchenblut versetzten physiologischen Kochsalzlösung (0,8%).

Zusammenfassend können wir sagen, daß der beste Nährboden für den Leishmanschen Parasiten der Novy-Mac-Neal-Nicollesche ist; auf diesem Nährboden entwickeln sich die Parasiten sehr zahlreich im Kondenswasser, aber auch auf der Agaroberfläche; die Parasiten wachsen auch aerob und anaerob auf mit zitronensaurem Natron versetztem Kaninchenblut.

Auf dem Nährboden nehmen die Parasiten die Geißelform an, zu der sie durch eine Entwicklungsphase gelangen, die anfangs durch eine Volumvermehrung der Parasiten und später durch Geißelbildung an einem Ende charakterisiert ist.

Beim vollkommen entwickelten Parasiten können wir Form, Größe, Zytoplasma, Kern, Blepharoblast und Geißel unterscheiden.

Die Form ist verschieden, entweder die eines länglichen Stäbchens oder die eines plumpen, an einem Ende abgerundeten Körperchens, ähnlich einer Birne.

Diese zwei Formen sieht man sowohl in den ersten als in den späteren Tagen der Entwicklung. Über die biologische Bedeutung derselben ist gegenwärtig nichts bekannt.

Die Größe des Parasiten ist verschieden; im Anfange der Entwicklung haben wir kleine Formen, die eine Länge von 10 μ und eine Breite von 2—3 μ nicht überschreiten, später aber erreichen sie auch eine Länge von 26 μ und eine Breite von 3—5 μ.

Das Zytoplasma des Parasiten ist anfangs granuliert und färbt sich intensiv, später bei vollkommener Entwicklung ist es homogen und färbt sich nach Giemsa lichtblau. Es enthält oft zahlreiche Vakuolen, manchmal zahlreiche chromatische, unregelmäßig verteilte Granula, an der Peripherie ist es leicht verdichtet, so daß es eine zarte Membran bildet. Am vorderen Pol ist das Zytoplasma dicker als im Zentrum.

Der Kern ist gewöhnlich plump (2—4 μ), chromatinreich, hat ein längliche Gestalt und liegt in der Mitte des Parasitenkörpers, manchmal findet man mehrere Kerne.

Die Affinität des Kernes zu Anilinfarben ist verschieden. An alten Kulturen findet man nicht selten Parasiten mit degeneriertem Kerne (Kariorexis) oder mit mangelndem Chromatin, so daß der Kern nur ein zum Teil geschrumpftes Häutchen (Kariolyse) darstellt.

Der Blepharoblast hat die Form eines mehr oder weniger länglichen Stäbchens und liegt zwischen Kern und Geißel, ist 0,8—2 μ lang und zeigt eine verschiedene Richtung, die entweder senkrecht zur Längsachse des Parasiten oder schräg geneigt ist. Der Blepharoblast kann fehlen; in einigen alten geißellosen Formen ist er an die Peripherie des Parasiten verschoben.

Die in der ersten Entwicklungsstufe fehlende Geißel kann größere Dimensionen erreichen und sie scheint, wie Leishman behauptet, mit dem Alter des Parasiten an Länge zunehmen.

In alten Formen kann sie manchmal auch verschwinden. Es sind auch Parasiten mit zwei Geißeln beschrieben worden, und man weiß nicht genau, ob es sich um Formen mit Doppelgeißeln oder um Kunstprodukte im Präparate handelt, da man im hängenden Tropfen sie nie beobachtet hat.

Franchini hat Parasiten mit deutlicher Doppelgeißel beschrieben.

Die Geißel stammt wahrscheinlich aus dem Blepharoblast, mit dem sie kontinuierlich verbunden zu sein scheint.

Im hängenden Tropfen ist die Beweglichkeit des Parasiten sehr deutlich, die Bewegung vollzieht sich durch die Geißel und in der Richtung derselben.

Man findet ferner Haufen von Parasiten mit Rosettenform, bestehend aus 18—20 Parasiten, die durch ihre Geißeln verbunden sind.

Auch die jungen geißellosen Formen zeigen diese Gruppierung und bei diesen ist der Blepharoblast immer gegen das Zentrum gerichtet.

In letzter Zeit ist es uns gelungen, die lebenden Parasiten mit einer methylalkoholischen Lösung von Brillant-Kresylblau zu färben.

Durch diese Färbung erscheint das Protoplasma des Parasiten leicht grünblau gefärbt, während der Kern, die Chromatinkörnchen, der Blepharoblast und die Geißeln sich intensiver färben. Die Membran erscheint sehr deutlich. Die Bewegungen des Parasiten lassen sich durch ca. 5 Minuten ganz deutlich verfolgen, später werden sie weniger lebhaft, um bald ganz aufzuhören.

Die meisten Autoren sind der Meinung, daß die Vermehrung des Parasiten durch Teilung erfolgt.

Di Cristina und Cannata haben in alten Kulturen geißellose rundliche Formen mit einem kernigen Inhalt, bestehend aus 3—4 Chromatinkörperchen beobachtet und deswegen bezweifelt, daß bei der Vermehrung dieses Parasiten auch die Erscheinung der Anisogamie mit Bildung von Zystogameten stattfinde; die Gameten sollen Reifungsprozessen mit Ausstoßung von Chromatinkörnchen anheimfallen.

Auch Franchini hat in alten Kulturen ähnliche Formen und andere voluminöse ovale Formen mit granuliertem Protoplasma, plumpen Kern, oft paarweise angeordnet, beobachtet, in denen keine Spur einer Teilung sichtbar war.

Gegenwärtig sind wir nicht imstande mit Sicherheit zu behaupten, wie die Vermehrung des Parasiten stattfindet, weil es außer der schon festgestellten Längsteilung eine andere Generationsform gibt, die bisher nicht gut studiert wurde. Das Temperaturoptimum für die Entwicklung der Kulturen ist 22—27°. Bei höheren Temperaturen gehen dieselben leicht zugrunde.

Di Cristina und Mitra fanden, daß bei 37° frische Kulturen bis 24 Stunden leben, während alte nach 1 Stunde zugrunde gehen.

Bei 40° gehen die Parasiten rasch ein und bei 0° nach wenigen Stunden.

Franchini konstatierte, daß bei 37—40° fast alle geißelfreien Formen in kurzer Zeit zugrunde gehen, während einige sehr alte geißelfreie Kulturen Temperaturen von 40—45° überstehen. Die Leishmanschen Parasiten widerstehen der Symbiose mit anderen Keimen unter keinen Umständen; schon die geringste Verunreinigung genügt, um sehr bald die üppigsten Kulturen zu vernichten.

Scordo beobachtete, daß einige aus dem Darmtraktus der Flöhe und Wanzen isolierte Keime die Entwicklung des Leishmanschen Parasiten verhindern.

Das gleiche Resultat erhielt Spagnolio bei seinen Versuchen über die Symbiose des Parasiten mit einigen Keimen der Typhus-Koligruppe; der Micrococcus melitensis schadet für einige Tage dem Parasiten nicht und ebenso werden durch den Streptococcus pyogenes seine vitalen Eigenschaften nicht beeinträchtigt.

Alle Entwicklungsstadien des Parasiten sieht man an Abb. 1.

Welchen Platz nimmt der Parasit unter den Protozoen ein?

Row stellte, wie schon erwähnt, eine neue Gattung auf und bezeichnete sie mit dem Namen Leishmania Donovani. Castellani glaubte, es handle sich um eine neue Gattung und spricht die Meinung aus, es könne ein Leukozytozoon sein. Leishman und Mesnil reihten ihn unter die „Piroplasmen", Ray Lankester unter die Trypanosomen. Diese Annahmen wurden als falsch bewiesen, als Rogers die Geißelform des Parasiten ohne ondulierende Membran entdeckte.

Man klassifizierte ihn zwischen die Herpetomonas, von denen er sich nur deshalb differenzieren sollte, da das präflagellierte Stadium sich im Organismus des Menschen und der Säugetiere entwickelt, während man die zwei anderen Stadien (flagelliert und postflagelliert) in den Insekten beobachtet.

Wenn aber vom phylogenetischen Standpunkte der Zusammenhang zwischen die Herpetomonas der Insekten und die Leishmania Donovani unzweifelhaft erscheint, sind vom Standpunkte der Nomenklatur die zwei Protozoenarten nicht unter demselben Namen vereinbar.

Rutelli hat eine Lebenskonkurrenz zwischen Malariaparasiten und Leishmanschen Körperchen bewiesen.

Übertragung.

Die Frage der Übertragung der Leishmanschen Anämie ist unseres Erachtens außerordentlich schwer zu lösen, hauptsächlich zweier Ursachen wegen: Wegen der Schwierigkeit, vom morphologischen Standpunkte den Leishmanschen Parasiten von anderen zahlreichen Flagellaten zu unterscheiden, welche man in den ematophagen Insekten finden kann, und wegen der Frage der Verhältnisse zwischen Hunde- und Menschenleishmaniose.

Die von Manson, Low, Donovan, Mackie, Archibald u. a. aufgestellte Hypothese, daß die Übertragung des Kala-azars durch den Darm stattfinden könne, ist heute nicht mehr angenommen, da die Parasiten sehr selten in den Fäzes zu finden sind.

Andererseits hat der fast konstante Befund des Parasiten im zirkulierenden Blute die Wahrscheinlichkeit bestätigt, daß die Übertragung durch hämatophage Insekten stattfinden könne.

Unter diesen wurden von verschiedenen Autoren die Kuliziden, Läuse, Phlebotomen, Hausfliegen, Ixoden und vor allen die Flöhe und die Wanzen in Rücksicht genommen.

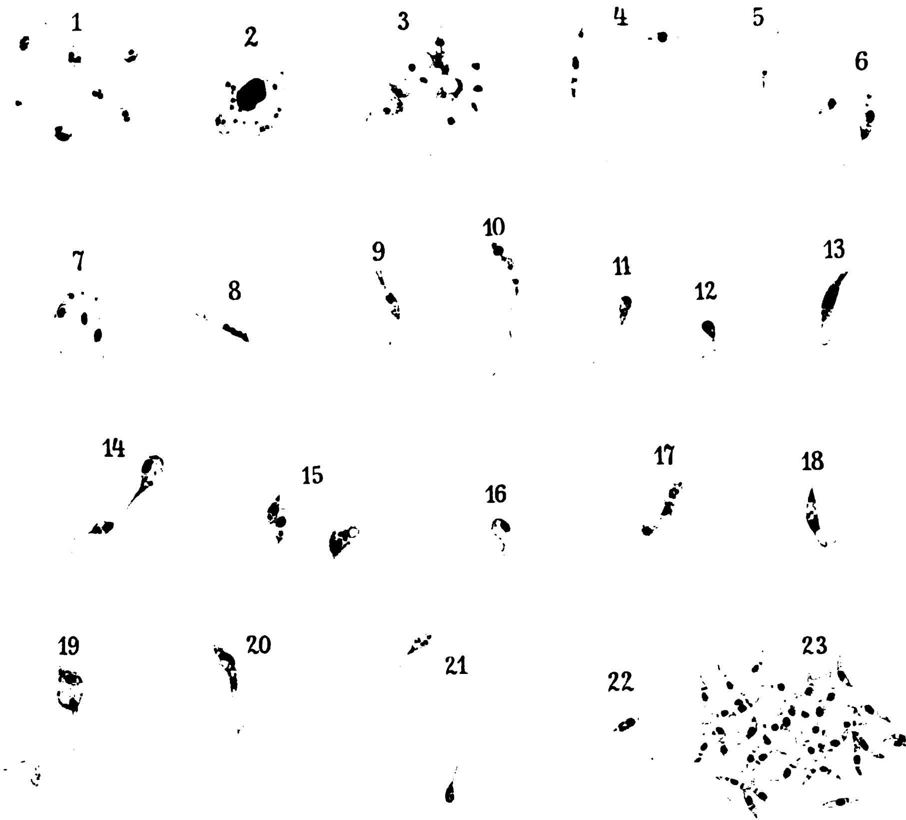


Abb. 1. Verschiedene Entwicklungsstadien des Leishmanschen Parasiten.
1—5 Parasiten, in denen die Entwicklung einsetzt. An Stelle des Blepharoblasten beobachtet man ein oder zwei Chromatinkörnchen. 6 Zwei Körperchen mit abnormer Chromatinverteilung. 7—8 Leishmansche Körperchen vom verlängerten Typus in initialem Entwicklungsstadium. 9—12 Kugelförmige Parasiten mit kaum angedeuteten Geißeln. 13—14 Zwei geißelförmige Leishmansche Körperchen mit übergroßem und kugelförmigem Blepharoblasten. 15—16 Zwei kugelförmige und geißelförmige Parasiten mit gespaltenem Kern, in einem fehlt der Blepharoblast, im anderen ist er deformiert. 17—19 Drei kugelförmige Parasiten ohne Geißel mit gespaltenem Kern exzentrisch gelagert; es fehlt der Blepharoblast, außer in Nr. 19, wo man statt dessen 3 Chromatinkörnchen beobachtet. 20. Dieselbe Spaltung des Kernes in geißellosen kugelförmigen Parasiten. Der Blepharoblast liegt zwischen den zwei gespaltenen Kernen. 21 Spaltung des Parasitenkernes, stäbchenförmiger Blepharoblast und zwei Chromatinkörnchen. 22 Noch ein Parasit mit gespaltenem Kern, aber mit vakuolisiertem Zytoplasma. 23 Angehäufte Parasiten mit ungefärbten Geißeln.

Was die Kuliziden anbelangt, hat Franchini die Hypothese aufgeworfen, daß diese Insekten eine große Rolle in der Übertragung der Leishmanschen Anämie spielen. Patton, Mackie u. a. konnten aber diese Hypothese nicht bestätigen.

Ganz negative Befunde erhielt man mit Läusen und Phlebotomen (Patton, Franchini, Mackie).

Die Hausfliege hat vielleicht eine Bedeutung in der Übertragung der kutanen Leishmaniose (Cardamatis), man kann aber nicht annehmen, daß die Hausfliege die Leishmania Donovani übertrage, da die kutane Lokalisation in der Leishmanschen Anämie sehr selten beobachtet wird.

Die Untersuchungen von Patton, Basile und Marchall über die Ixoden gaben ganz negative Resultate.

Es sind nunmehr nur die Flöhe und die Wanzen in Betracht zu nehmen.

Die Bedeutung der Flöhe in der Übertragung der Leishmanschen Anämie steht in direktem Zusammenhang mit der Frage der Identität zwischen spontaner Hundeleishmaniose und Leishmanscher Anämie.

Nicolle und Comte konnten zum ersten Male in Tunis die spontane Hundeleishmaniose nachweisen und seitdem ist bewiesen worden, daß die spontane Leishmaniose des Hundes auf der Oberfläche der Erde sehr verbreitet ist. Sergent und Sevenet konnten sie in Algier beobachten, Delanoë und Denis in Marok, Critien und Wenyon auf der Insel Malta, Martinez und Pittaluga in Spanien, Cardamatis in Athen, Alvaréz und Pereira da Silva in Lissabon, Jakimoff und Nina Kohl-Jakimoff in Tunis, Pringault in Marseille, Castellani in Columbo (Ceylon), Dschunkowsky und Luchs in Transkaukasien und Jakimoff und Schokhor in Turkestan.

In Italien untersuchte Basile in Bordenaro, wo Gabbi einen Herd menschlicher Leishmaniose gefunden hatte, 33 Hunde, und fand unter ihnen 27 mit Leishmania infiziert; in allen Häusern, wo leishmaniakranke Kinder lebten, waren die Hunde infiziert; er fand aber kranke Hunde auch in Häusern, wo alle Kinder gesund waren. In Catania fand Pulverenti auf 275 Hunde 3 infizierte und Pantò auf 165, 4 infizierte. Jemma hat in Palermo im Jahre 1910 bei 300 untersuchten Hunde keinen positiven Befund erheben können, später aber setzte Jemma die Untersuchungen in der Umgebung von Palermo fort, wo die menschliche Leishmania mehr verbreitet ist und fand unter 7 untersuchten Hunde 2 infizierte.

Caronia und di Giorgio fanden in Palermo auf 1000 Hunde nur einen infizierten.

In Rom, wo die Leishmansche Anämie nicht endemisch auftritt, fand man auf 60 Hunde 16 kranke.

Ohne in die klinische Form der Hundeleishmaniose näher einzutreten, gibt es neben einer akuten, subakuten und chronischen Form eine ganz latente.

Deshalb, um die Hundeleishmaniose zu diagnostizieren, ist die Untersuchung der Parasiten entweder in der Leber und im Knochenmark oder durch die Kultur im Novy-Mac-Neal-Nicolleschen Nährboden erforderlich.

Was die Übertragung der Hundeleishmaniose anbetrifft, behauptete im Jahre 1908 Nicolle, daß sie durch Flöhe übertragen wird; eine Reihe späterer Untersuchungen, die besonders von Basile durchgeführt wurden, scheinen diese Hypothese zu stützen.

Aber welchen Zusammenhang gibt es zwischen Hunde- und Menschenleishmaniose? Und ist vor allem der Krankheitserreger der spontanen Hundeleishmaniose mit dem der menschlichen identisch?

Wenn in den mittelländischen Gegenden die Hundeleishmaniose fast immer in den Gegenden beobachtet wurde, wo die Leishmansche Anämie endemisch auftritt, so kann man nicht ableugnen, daß es nicht immer einen Parallelismus gibt zwischen der Zahl der infizierten Kinder und die der infizierten Hunde. In Rom z. B. gibt es sehr viele infizierte Hunde und die Leishmansche Anämie ist nicht endemisch, in Palermo, wo die Krankheit sehr verbreitet ist, gibt es sehr wenig kranke Hunde. In Indien, wo der Kala-azar so verbreitet ist, ist die Hundeleishmaniose unbekannt.

Wenn in einigen Fällen die Übertragung vom Hund zum Kinde wahrscheinlich erscheint, gibt es viele andere, in denen, trotz sorgfältiger Untersuchung, man diese Übertragungsweise nicht beweisen konnte.

Trotz der scheinbaren Identität (Nicolle, Basile) zwischen der spontanen und experimentellen Hundeleishmaniose, durch Inokulation des menschlichen Virus hervorgerufen, beweisen andererseits zahlreiche Untersuchungen, daß die Leishmania Donovani und die Hundeleishmania, obwohl sie derselben Gruppe angehören, nicht ohne weiteres als identisch zu betrachten sind (di Cristina, Caronia, Spagnolio, Giugni).

Trotzdem Basile im Darme der Flöhe des Hundes (Ctenocephalus canis) und des Menschen (Pulex irritans) Parasiten gefunden hat, die er als Leishmania Donovani betrachtete, versuchten Gabbi und Franchini ohne Erfolg Hunde mit Flöhen zu infizieren, die mit Milzpulpa leishmaniakranker Kinder oder mit Kulturen von Leishmania Donovani in Berührung gewesen waren.

Patton behauptete anderseits, wie wir später erläutern werden, daß die Leishmania Donovani im Darme der Flöhe nicht leben kann und Silva konnte nicht Flöhe infizieren, die sich wiederholt mit Blut leishmaniakranker Mädchen ernährt hatten.

Aus allen diesen Untersuchungen geht hervor, daß, wenn der Floh die Krankheit von Hund zu Hund, es gar nicht bewiesen ist, daß der Floh die Krankheit vom Hunde zum Menschen und umgekehrt übertragen kann.

Deshalb behauptete Patton, daß wahrscheinlich die spontane Hundeleishmaniose von einem verschiedenen Krankheitserreger hervorgerufen wird und daß das Zusammentreffen der zwei Krankheitsformen in einigen Gegenden ein ganz zufälliges sei.

In bezug auf die Wanzen zeigten die im Jahre 1905 von Rogers und im Jahre 1907 von Patton durchgeführten Untersuchungen, daß die Entwicklung der Leishmania Donovani in den Wanzen stattfinden kann, die mit Blut von Kala-azar-Kranken ernährt wurden.

Cornwall beschrieb die Entwicklung des Parasiten in mit Kulturen von Leishmania Donovani ernährten Wanzen.

Die negativen Befunde Donovans im obengenannten Sinne und die negativen Befunde von Sangiorgi, Mackie und Bramachari, die keine Parasiten in den Wanzen finden konnten, die in den Häusern Kala-azar-Kranker gesammelt wurden, werden von Patton so erklärt, daß weder bewiesen war, daß die so gesammelten Wanzen sich mit Krankenblut vollgesogen hatten, noch daß diese Kranken eine genügende Menge Parasiten in zirkulierendem Blute gehabt hatten. Dieser Autor behauptete auch, daß nur wenige Wanzen sich infizieren (5% und weniger). Durch diesen Umstand und außerdem durch

die Unwahrscheinlichkeit, daß gerade diese Wanzen anderswo fortgeschafft werden, erklärt man sich die geringe Verbreitung der Krankheit. Das lange Überleben des Parasiten im Wanzendarme würde die Latenzperiode dieser Infektion erklären.

Patton hat auch zu beweisen versucht, daß die Wanze der einzige wirbellose Wirt der Leishmania Donovani ist. Er stützte sich besonders auf die Beobachtung Cornwalls, der eine besondere Phase des flagellierten Zustandes des Parasiten unter dem Namen „thick-tail" beschrieb, eine Phase, die man in keinem anderen hämatophagen Insekt, wie auch Mrs. Adie bewies, beobachten kann.

Die Übertragbarkeit durch die Wanze angenommen, wäre noch zu entscheiden, auf welche Weise diese Übertragung stattfindet.

Da es Patton nicht gelungen ist, die Parasiten weder in den Speicheldrüsen noch im Rüssel der Wanze zu finden, nahm er an, daß das Eindringen des Parasiten in die Menschenhaut nur durch die Zerquetschung der Wanze möglich ist. Entweder durch den vom Rüssel verursachten Stich oder durch irgend eine minimale Hautabreibung würden auf diese Weise die Parasiten in den Organismus eindringen.

Trotz diesen sehr wertvollen und interessanten Untersuchungen kann man aus denselben noch keinen entscheidenden Entschluß ziehen über die Übertragungsweise der Leishmanschen Anämie.

IV. Pathologische Anatomie.

Die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Untersuchungen des Kala-azars und der Leishmaniosis infantum decken sich beinahe vollkommen. Ich werde deswegen nur von den pathologisch-anatomischen Untersuchungen sprechen, die bei uns in kompletter Weise von Dionisi durchgeführt wurden in den Fällen, die schon in meiner Anstalt in Palermo klinisch untersucht wurden.

Man kann folgendes Bild der Veränderungen aufstellen und die Fälle in drei Gruppen einteilen:

I. Typische Fälle, sowohl vom anatomischen als auch vom parasitären Standpunkt, mit reichlichem Befund in der Mehrzahl der Organe.

II. Fälle, die anatomisch den Befund einer schweren Anämie aufweisen, mit keiner ansehnlichen Splenomegalie und mit spärlichem Parasitenbefund, selbst wenn intra vitam der Parasitenbefund reichlich war und die Sektionen schon einige Stunden nach dem Tode ausgeführt wurden, wie zum ersten Male di Cristina bewiesen hat.

III. Fälle, mit wenig charakteristischem Befunde, die bei der mikroskopischen Untersuchung Parasiten nur in einigen Organen aufweisen.

Der pathologisch-anatomische Befund der ersten Gruppe ergibt ähnliche wie in schweren anämischen Zuständen vorkommende Veränderungen mit reichlichen Parasiten in verschiedenen Organen, gewöhnlich im lymphatischen und hämatopoietischen System und in der Leber.

Die Anämie zeigt sich in der Haut, die meistens gleichzeitig ödematös erscheint, in den oberflächlichen und tiefen Schleimhäuten, im Myokard, im Zentralnervensystem und in den Muskeln.

Mit der Anämie ist manchmal trübe Schwellung des Myokards, der Leber und der Nieren oder fettige Degeneration dieser zwei letzteren Organe verbunden. Die fettige Degeneration des Myokards, wie sie in der perniziösen Anämie vorkommt, kommt in dieser Form von Anämie nicht vor.

Die Organe, die bei der makroskopischen Untersuchung konstant am meisten verändert erscheinen, sind die Milz, die oberflächlichen und tiefen Lymphdrüsen und die Leber, ziemlich häufig findet man Veränderungen des unteren Ileums und des Kolons, manchmal der Dura mater und Pia mater. In den Nieren findet man nicht selten Veränderungen der tubulären Nephritis.

Alle diese Veränderungen können in demselben Fall vereint vorkommen.

Die Milz erscheint in allen ihren Durchmessern vergrößert, hat verschiedene Konsistenz, die Pulpa hat eine rotblaue Farbe und die Follikel sind undeutlich.

In einigen Fällen beobachtet man große anämische Infarkte, die von arteriellen Thrombosen zustande kommen, wie bei Leukämien und bei Rückfallfieber.

Die Lymphdrüsen, sowohl die oberflächlichen als die tiefen, sind meistens geschwollen und etwas konsistenter; auf der Schnittfläche erscheinen sie grauweiß oder rosarot.

Das Knochenmark der langen und kurzen Knochen zeigt den anatomischen Typus des funktionierenden lymphoiden Markes.

Die Leber zeigt, außer den oben erwähnten anämischen Veränderungen und der fettigen Infiltration und Degeneration, ein geflecktes Aussehen, indem blasse und intensiv rotgefärbte Zonen nebeneinander liegen, in denen die azinöse Struktur undeutlich erscheint.

Im Darme und hauptsächlich im unteren Ileum findet man oft katarrhalische Veränderungen mit Hyperämie und manchmal auch oberflächliche Geschwüre.

Im Magen und in dem oberen Digestionstraktus findet man anämische Veränderungen.

In den Meningen findet man in manchen Fällen die Zeichen einer fibrinöshämorrhagischen Entzündung, die manchmal an der Außen- und Innenfläche der Dura mater verbreitet ist, manchmal ist sie auf die Pia mater beschränkt. In den Lungen wird oft eine terminale oder hypostatische Bronchopneumonie nachgewiesen.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe zeigt Strukturveränderungen, die teilweise von der Anämie, teilweise von der Anhäufung der Parasiten abhängen, die sich hauptsächlich im Endothel der Blutkapillaren der meisten Organe, in den zellulären Elementen des retikulären Stroma der lymphatischen und hämatopoietischen Organe, in den Zellen der Milzpulpa und manchmal auch im Nierenepithel, speziell in den Henleschen Schleifen, finden.

Die Parasitenzahl ist in den einzelnen Fällen verschieden, aber die gewöhnlichste und reichste Anhäufung findet man in den lymphatischen und hämatopoietischen Organen.

Es ist wahrscheinlich, daß daselbst sich die durch die Blutbahn eingedrungenen und durch Makrophagen transportierten Parasiten vermehren, daß sie sich dann immer auf dem Blutwege weiter in den Organismus verbreiten, daß sie zum Teil vom Endothel der Kapillaren aufgefressen und zum Teil durch die Nieren und vielleicht auch auf anderem Wege ausgeschieden werden.

In der Milz findet man bei der mikroskopischen Untersuchung hauptsächlich Veränderungen des retikulären Apparates, sowohl der Follikel als auch der Pulpa.

Die spezifischen Elemente der Follikel erfahren atrophische und degenerative Veränderungen, die Pulpaelemente zeigen neben ihrer wesentlich gestörten Funktion Phagozytose der Parasiten und erleiden dann degenerative und nekrotische Veränderungen.

Das lakunäre System zeigt sich deutlich ektasisch und das Überzugsendothel ist reich an Parasiten. Die zelligen Elemente des Retikulums des follikulären Apparates sind stark geschwollen, kubisch oder polyedrisch, gepfropft mit Parasiten und oft nekrotisch.

Die Balken des Retikulums sind oft verdickt, hauptsächlich im Bereiche der Arteria follicularis, und mit dem Schwunde der Follikelelemente und der Retikulumzellen, die nekrotisieren, bilden sie gleichmäßige zellenlose Zonen, die später zur Sklerose der Follikel führen (Fibroadenie).

Die Kapillaren der Follikel zeigen ein geschwollenes und parasitenreiches Endothel, aus dem die Veränderungen der spezifischen Elemente hervorgehen.

Wenn wir zum Schlusse die Reihenfolge der Läsionen feststellen wollen, so können wir denken, daß die Parasiten, in die Kapillaren der Follikel angelangt, und von den Endothelien aufgefressen, in denselben regressive Veränderungen verursachen; die durch Schwellung der Kapillarendothelien hervorgerufene Anämie verursacht Veränderungen der Follikelelemente, die Retikulumzellen üben auf die Parasiten eine aktive Phagozytose aus und nekrotisieren dann und die Balken des Retikulums verdichten sich und ersetzen die zelligen Elemente.

An der Phagozytose nehmen lebhaften Anteil die Endothelien der Pulpalakunen, die Elemente der Pulpa und die des Retikulums und erfahren, so wie die Follikelelemente, degenerative und nekrotische Veränderungen, denen eine beträchtliche Dilatation der Gefäßlakunen folgt. So erklärt sich wie bei Malaria und anderen sekundären Anämien der Milztumor.

In den Lymphdrüsen findet man fast die gleichen Veränderungen. Die parasitentragenden Zellen befinden sich zwischen den Elementen des Retikulums und in den Endothelien der Milzkapillaren, die in Nekrose zerfallen, so daß man den Eindruck hat, als ob die Parasiten frei im Blute wären. Die Verdichtung der Retikulumfasern ist ebenfalls deutlich, die Follikelelemente erfahren Atrophie und Nekrose.

Außer der erwähnten fettigen Infiltration und Degeneration sieht man in der Leber Haufen von Parasiten in den Kapillarendothelien, die zwischen den Reihen der Leberzellen und in den Kupferschen Sternzellen liegen, die das Hauptdepot der Parasiten darstellen und die aktiv die Phagozytose ausüben. Man beobachtet nicht immer deutliche Veränderungen des Bindegewebes in den Interlobärräumen.

Im Knochenmark der langen und kurzen Knochen, das die Charaktere des funktionierenden lymphoiden Markes bewahrt, sind besonders die Retikulumelemente, die auch degenerative und nekrotische Veränderungen erfahren, parasitenreich.

Es ist merkwürdig, daß man in den kleinen Venen des Knochenmarkes keine Parasiten findet, was zur Annahme verleitet, daß die Parasiten vom Knochenmark zurückgehalten werden.

Im Darme, außer in dem follikulären Apparat, der sich wie die Lymphdrüsen benimmt, scheinen sie, obwohl nicht zahlreich, in einigen Fällen auch in den Kapillaren der Schleimhaut enthalten zu sein.

In den Meningen sind die Kapillaren und die Endothelien die Lieblingssitze der Parasiten.

In den Nebennieren erscheinen manchmal die Kapillarendothelien der kortikalen und medullären Substanz mit Parasiten überfüllt.

In den Endothelien der Lungenkapillaren sind die Parasiten spärlich.

In den Nieren findet man zahlreiche Parasiten in den Endothelien und Kapillaren der Tubuli contorti. Man findet sie auch in den Auskleidungsepithelien der Glomeruli in den epithelialen Elementen der Tubuli und hauptsächlich der Henleschen Schleifen.

Das Epithel der Tubuli contorti nekrotisiert oft. Es ist wahrscheinlich, daß die Parasiten durch die Glomeruli zu den Elementen der Tubuli gelangen, wie man es von gewissen Bakterien bei den sog. Ausscheidungsnephritiden behauptet.

Der Befund der zweiten Gruppe der Fälle, die meistens einen chronischen Verlauf aufweisen, läßt ohne mikroskopische Untersuchung nur die Möglichkeit einer Leishmaniainfektion vermuten, so daß es notwendig erscheint, außer Milz- und Knochenmarkstrichpräparaten, die nicht immer für Parasiten positiv ausfallen, auch mikroskopische Präparate verschiedener Organe vorzubereiten, um die Diagnose festzustellen.

Leber und Lymphdrüsen geben öfters als die Milz den charakteristischen Befund (obwohl sehr spärlich).

Der Befund der dritten Gruppe der Fälle, außer dem anämischen Zustand, weist Thymusatrophie im Verhältnis zum Alter, Vergrößerung der tiefen Lymphdrüsen und scheinbar akute Veränderungen des oberen Digestions- und Respirationstraktus (Zäpfchen, Mandeln, Pharynx, den obersten Ösophagus, Larynx) auf, die durch starke Schleimhauthyperämie, durch ein dünnes fibrinöses Exsudat und manchmal durch nekrotische Veränderungen der Mandeln charakterisiert sind. Die mikroskopische Untersuchung zeigt neben dem charakteristischen Entzündungsbefund verschiedenen Grades das Vorhandensein der Parasiten in den Endothelien der Blutkapillaren, in den lymphatischen Räumen und in den Bindegewebsspalten. Einen solchen Parasitenbefund beobachtet man manchmal auch in den Spalten des Milzgewebes, so daß bewiesen ist, daß die Parasiten auch durch die ersten Lymphwege überführt werden können.

Dionisi hat in einem Falle auch in einigen quergestreiften Muskelfasern des Ösophagus und des Larynx das Vorhandensein von Parasiten beobachtet.

Alle diese Angaben beweisen die große Verschiedenheit des anatomischen Befundes in der Leishmanschen Infektion und die Schwierigkeit, der man in einigen Fällen begegnet, die Diagnose zu stellen, ohne eine vollkommene hystologische Untersuchung vorzunehmen, besonders wenn man nicht von einer sorgfältigen klinischen Untersuchung geleitet ist.

Man darf also annehmen, daß diese Krankheit, auf die zum ersten Male Pianese aufmerksam gemacht hat, weniger regionär sei, als man heutzutage noch zu glauben geneigt ist, und daß es notwendig erscheint, in allen Fällen

tiefer Kinderanämie alle Untersuchungen in den verschiedenen Organen, wo die Leishmania zu liegen pflegt, vorzunehmen.

In Abb. 2 sieht man die histologischen Veränderungen einiger Organe und die Verteilung der Parasiten.

V. Klinische Formen und Verlauf.

Die Krankheitsdauer kann verschieden sein. Aus der Beschreibung mehrerer Autoren geht hervor, daß es neben akuten Formen, die nur wenige Wochen dauern, auch solche gibt, die einen sehr langsamen, chronischen Verlauf und eine mehrjährige Dauer haben.

In bezug auf die Krankheitsdauer kann man drei Formen unterscheiden.

1. Die **akute Form** mit einer Dauer von 35—40 Tagen ist sehr selten; bisher wurden nur 4 Fälle (2 von Longo, 1 von Gabbi, 1 von Pulvirenti) beobachtet: Bei dieser Form bieten das Fieber, die Anämie und die Milzschwellung nichts Besonderes.

2. Die **subakute Form** kommt bei der größten Anzahl der Fälle vor und dauert 5 Monate bis 1 Jahr.

Bei dieser beobachtet man die oben geschilderten Erscheinungen, die, immer zunehmend, zur Kachexie führen, wenn nicht eine interkurrente Erkrankung, wie es oft der Fall ist, dem Leben des Kranken früher ein Ende macht.

3. Die **chronische Form** hat einen sehr langsamen Verlauf; in einigen Fällen kann die Krankheit viele Monate hindurch stationär bleiben, in anderen kann das Fieber für längere Zeit vollkommen verschwinden und während dieser kann sich die Farbe der Haut und der sichtbaren Schleimhäute in kurzer Zeit ändern und die normale rosige Farbe wieder annehmen. Auch der Milztumor geht manchmal zum Teil, aber nie ganz zurück.

Diesen Remissionen folgen Exazerbationen, bei denen sämtliche Krankheitssymptome wieder auftreten, die zum Tode führen, wenn dem Leben nicht schon früher durch eine interkurrente Krankheit ein Ende gesetzt wird.

Diese Form kann zwei, drei und mehr Jahre dauern, wie ich in manchen Fällen konstatieren konnte. Die ersten zwei Formen endigen immer mit dem Tode, die chronische Form kann auch spontan heilen.

Longo nimmt eine hämorrhagische Form an, die er bei zwei Kindern beobachtete, bei denen die hämorrhagischen Erscheinungen (Hämatemesis, hochgradige Hämaturie, Meläna, Epistaxis, Blutungen der Mundschleimhaut und reichliche Purpuraeruptionen) das klinische Bild beherrschten und eine solche Intensität erreichten, daß sie zum Tode führten. Ein ähnlicher Fall wurde auch von Pulverenti beschrieben.

VI. Symptomatologie.

Die Inkubationsdauer ist gänzlich unbekannt; wenn wir aber aus der Beobachtung der experimentellen Hundeleishmania einen Schluß ziehen dürfen, so müssen wir annehmen, daß die Inkubationsdauer ziemlich lang ist. Nach ausgebrochener Krankheit können wir wie die Autoren, die sich noch vor der Entdeckung des Erregers mit der Krankheit befaßt haben, dieselbe nach der Reihenfolge der Krankheitssymptome in drei Stadien einteilen:

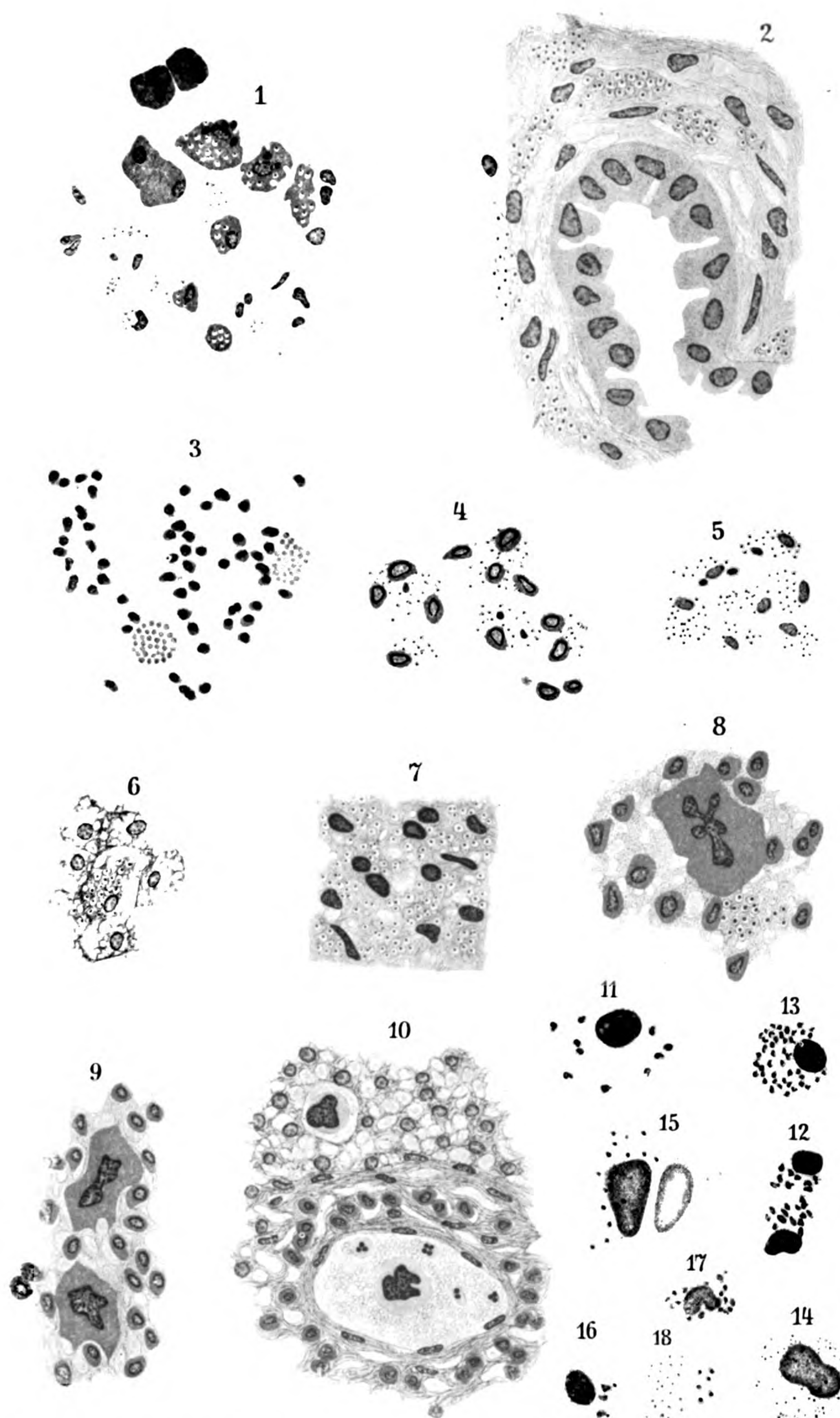


Abb. 2. Histologische Veränderungen einiger Organe u. Verteilung des Parasiten in verschiedenen Geweben. 1 Leber (Hämat.-Eos.). 2 Niere (Leishmaniosis canis, Hämat.-Eos.). 3 Knochenmark (Leishmaniosis canis, Hämat.-Eos.). 4 Milz (Hämat.-Eos.). 5 Leberzellen mit Parasiten (Blau II-Eos.) 6 Nebennierenkapseln. Vakuoläre Degeneration des Parenchyms (Hämat.-Eos.). 7. Lymphdrüse (Blau II-Eos.). 8 Riesenzelle (Megakariozyt) des Knochenmarkes (Hämat.-Eos.). 9. Riesenzellen der Milz (Hämat.-Eos.). 10. Leber eines infizierten Hundes (Hämat.-Eos.). 11—12 Endotheliazelle der Milz mit Parasiten (Strichpräparat, (Romanowsky). 13 Milzsaft. Parasitenreiche Zelle (Romanowsky). 14. Neutroph. Myelozyt mit Parasiten (Blau II-Eos.). 15—16 Lymphoide Zelle des Knochenmarks mit Parasiten (Blau II-Eos.). 17 Endotheliale Leberzelle mit Parasiten (Hämat.-Eos.). 18. Anhäufung kleiner Parasiten im Knochenmark.

In **ein erstes Stadium** oder **Initialstadium,** das sich oft der ärztlichen Beobachtung entzieht und bei dem wir Fieber und gastro-intestinale Störungen finden. Das Fieber kann schon im Anfange ziemlich hoch sein und das Kind mitten im vollsten Wohlbefinden befallen oder nur schleichend und geringgradig einsetzen.

Der Fiebertypus hat schon im Anfange nichts Charakteristisches, in manchen Fällen finden wir einen intermittierenden, in anderen einen remittierenden Typus mit Exazerbationen in den Nachmittagsstunden.

Der Fieberanfall beginnt selten mit Frösteln, während er oft unter mehr oder weniger profusem Schweiße nachläßt, weswegen nicht selten bei intermittierenden Fällen Sumpffieber diagnostiziert wird, um so mehr als schon zu dieser Zeit oft ein kleiner Milztumor sich zeigt.



Abb 3. Dreijähriges Mädchen mit bedeutender Splenomegalie.

In jenen Fällen, in denen man den kontinuierlich remittierenden Fiebertypus findet, speziell wenn Fröste und Schweiße fehlen, kann man an Maltafieber, Typhus oder Paratyphus denken.

Die gastro-intestinalen Störungen, die manchmal vor und manchmal mit dem Fieber auftreten, kommen in vielen Fällen vor und charakterisieren sich durch mehr oder weniger profuse Diarrhöe, hier und da mit blutig - schleimigen Stühlen, in manchen Fällen ist Erbrechen vorhanden. Man muß aber zugeben, daß oft das Einsetzen der Krankheit mit der Entwöhnung zusammentrifft. In einzelnen Fällen wurde in diesem Stadium Epistaxis beobachtet.

Im **zweiten** oder **anämischen Stadium** ist das klinische Bild vollkommen: Das Fieber mit seinen Charakteren, die wir im folgenden beschreiben werden, verläßt das Kind nur ausnahmsweise für einige Tage.

Die Anämie der Haut und sichtbaren Schleimhäute erscheint mehr oder weniger deutlich: Die Milz, die sich schon im ersten Stadium etwas vergrößert zeigte, nimmt allmählich an Volumen zu und erreicht bedeutende Größen (Abb. 3); die Leber zeigt sich in vielen Fällen geschwollen und oft erscheinen meistens flüchtige, meistens persistierende Ödeme und hier und da Hämorrhagien. Das Kind ist leidend, unruhig, weinerlich, appetitlos, manchmal gereizt.

In manchen Fällen wurde eine deutliche Somnolenz beobachtet, die während des Fieberstadiums noch hochgradiger wird. Nicht alle Kinder sind

in diesem Stadium stark abgemagert, manche behalten sogar ihren Panniculus adiposus, während die Muskulatur weich und hypotonisch wird. Mit dem Fortschreiten der Krankheit nehmen allgemeine Schwäche und Abmagerung bis zur Kachexie immer mehr zu.

Im allgemeinen schreitet die einmal ausgebrochene Krankheit auf ihrem fatalen Wege unaufhaltsam fort; aber in manchen Fällen, nach einer Periode, die wenige Tage bis Stunden dauert, fällt das Fieber bis zur Norm ab, und während man schon auf eine mögliche Heilung hoffte, setzt das Fieber mit seinen Begleiterscheinungen, namentlich der allgemeinen Schwäche, wieder ein.

Bei vielen Kindern kommt es in diesem zweiten Stadium zu einem letalen Ausgang, bevor noch die Kachexie eintritt, und sie sterben wie schwere Anämiker oder an interkurrenten Krankheiten, namentlich des Respirationsapparates.

Im **dritten, terminalen** oder **kachektischen Stadium** verläßt das unregelmäßige Fieber den Kranken nicht mehr, das anämische Kolorit der Haut und der sichtbaren Schleimhäute wird immer deutlicher, die Milz und die Leber nehmen gewöhnlich an Größe zu.

Doch konnten wir in zwei Fällen ein deutliches Zurückgehen des Milztumors einige Tage vor dem Tode beobachten, wie es gleichfalls beim indischen Kala-azar konstatiert wurde.

Man bemerkt oft ein unstillbares Abführen, das jeder Behandlung trotzt, eine deutliche Atrophie der Weichteile des Gesichtes, des Halses, des Thorax und der Extremitäten, die, in auffallendem Kontraste zu dem großen Bauch, äußerst dünn erscheinen.

Der allgemeine Marasmus befällt das Kind allmählich bis zum letalen Ausgang.

Wie im zweiten Stadium, kann auch in diesem Zeitpunkte der Tod durch interkurrente Krankheiten eintreten, wie Pneumonie, Noma, akute Hämorrhagien (Rhinorrhagie, Hämatemesis, Darmblutungen), Glottisödem, Nephritis.

Symptomanalyse.

Wie alle Autoren konstatiert haben, fehlt bei der Leishmanschen Anämie das Fieber nie und ist sogar jene Erscheinung, die fast immer die Aufmerksamkeit der Eltern wachruft und sie veranlaßt, den Arzt zu konsultieren.

Der Fieberanfall beginnt gewöhnlich mit Frösteln und läßt meistens unter Schweiß nach.

Der Umstand, daß man auf große Schwierigkeiten stößt, um diese Kranken in den Spitälern und Kliniken längere Zeit zu behalten, erklärt, warum trotz der großen Anzahl der beschriebenen Fälle wenige Autoren vollkommene Temperaturkurven liefern konnten (Nicolle, Feletti, di Cristina, Pulvirenti).

Aus den schon beschriebenen und auf unserer Klinik gemachten Beobachtungen können wir schließen, daß die Temperaturkurve bei der Leishmanschen Anämie sehr unregelmäßig ist und von Fall zu Fall sehr stark wechselt. Der Fiebertypus kann sich manchmal dem intermittierenden, manchmal dem remittierenden mit Morgen- und Abendexazerbationen nähern.

Diese Unregelmäßigkeit ist aber bei allen Beobachtungen so konstant, daß man sie als Grundlage für die Diagnose der Krankheit bewerten kann, weil

keine andere Krankheit so leicht ihren Fiebertypus wechselt wie die in Frage kommende Affektion.

Die Dauer des Fieberanfalles ist nicht sehr lang, und wenn man die Temperatur bei dem Kranken mehrmals mißt, findet man, daß sie jedesmal verschieden ist, und auch während einer nur dreistündlichen Beobachtungsdauer kann man eventuell den kompletten Abfall des Fiebers und etwas später ein Ansteigen zur früheren Höhe nachweisen.

Man kann also in einem Tage mehrere Fieberattacken konstatieren, was wohl sonst bei keiner anderen fieberhaften Krankheit vorkommt.

Eine andere nennenswerte Besonderheit ist das zyklische Auftreten des Fiebers, dem gewöhnlich Fieberschwankungen vorausgehen, die wir kritische nennen können; es sind dies hochgradige Fieberanfälle oder subnormale Temperaturen, die der Kranke früher gewöhnlich nicht zeigte und die Reihe einer neuen Fieberperiode eröffnen, die sich entweder durch den Typus (der inter-

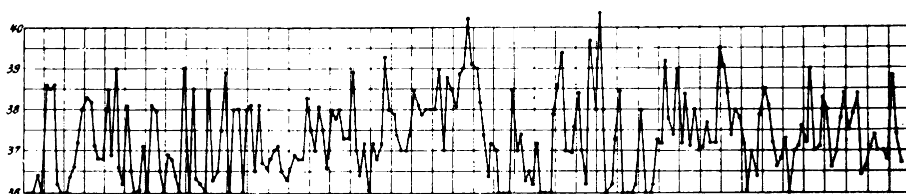


Abb. 4. Fieberkurve bei Leishmaniosis infantum.

mittierende kann remittierend werden) oder durch Intensität des Fieberanfalles selbst unterscheidet.

Es gibt auch Fälle, bei denen der Kranke nur leichte, kaum einen halben Grad übersteigende Temperaturen zeigt, und wenn man den Kranken oberflächlich untersucht oder zu einer Zeit, wo der subfebrile Zustand weniger deutlich ist, so kann man sich täuschen und das Kind für fieberfrei halten.

Durch die genaue Prüfung der Temperaturkurve kann man noch vor dem Nachweis des Parasiten im Knochenmark oder in der Milz auf den richtigen Weg zur Diagnose kommen, weil sie konstant eine Kurve sui generis darstellt, welche die Aufmerksamkeit des Arztes auf ihre eigentümliche Unregelmäßigkeit, die sonst bei keiner anderen fieberhaften Krankheit bekannt ist, lenkt (siehe Abb. 4).

Caronia, der Gelegenheit hatte, Kinder in verschiedenen Krankheitsperioden zu beobachten, stellte eine andere Besonderheit fest, indem er die Fieberkurve mit den einzelnen Perioden in Zusammenhang setzte und betonte, daß die Fieberkurve sich immer auf derselben Weise in bezug auf Dauer und Intensität in allen Perioden verhält, während in bezug auf Intensität ein direkter Zusammenhang mit der Krankheitsperiode besteht, da das Fieber sein Maximum in den letzten Lebenstagen erreicht.

Die Pathogenese des Fiebers können wir uns leicht erklären nach den Untersuchungen über die Anaphylaxie in vitro, die Caronia in meiner Klinik durchgeführt hat. Das Fieber in der Leishmanschen Anämie wäre wesentlich der Ausdruck anaphylaktischer Erscheinungen, von der fortwährenden und graduellen Bildung von Anaphylatoxinen im Organismus hervorgerufen, infolge

der durch Auflösung der Parasiten entstandenen Eiweißkörper (Spaltung des Antigens durch den Ambozeptor in Anwesenheit von Komplement).

Die unregelmäßige Entwicklung des Parasiten würde auch die Unregelmäßigkeit des Fiebers erklären, weil mit der abwechselnden Antigenbildung im Kreislauf eine Einführung von pyrogenen Giften in verschiedenen Momenten und in verschiedenen Mengen stattfinden würde.

Blutuntersuchung.

Schon seit den ersten Untersuchungen hat man großen Wert dem Blutbefunde zugeschrieben, weil man glaubte, daß bei dieser Krankheit, sowie beim indischen Kala-azar Leukopenie vorkomme. Spätere Untersuchungen haben aber diesen Begriff modifiziert und heute können wir auf Grund der behobenen Befunde ganz genau sagen, welche Veränderungen im Blute leishmaniakranker Kinder vorkommen.

Pianese hat behauptet, daß man bei der Leishmanschen Anämie Leukopenie mit Lymphozythämie, keine Veränderungen der Normoblasten und Anämie mittlerer Intensität findet; im Anfange der Erkrankung aber hat man normoblastische Reaktion und myelozytische Hyperleukozytose.

Andere Beobachter haben später in einer Anzahl von Fällen Oligochromämie, Oligozythämie, Leukopenie mit zahlreichen mononukleären und spärlichen eosinophilen Zellen (Nicolle, Gabbi, Feletti), Polychromatophilie, spärliche Normoblasten (Jaeggy, Levy, Tomaselli), Anisozythämie (Jaeggy), leichte Leukozytose (Longo und wir) konstatiert.

Abate hat in einer ziemlichen Anzahl von Fällen (22) konstant Oligochromämie und Oligozythämie, spärliche Poikilozytose, häufige Anisozythämie, spärliche Normoblasten gefunden; die weißen Blutkörperchen dagegen verhalten sich verschieden, da er starke Leukopenie bei 6 Fällen, weniger ausgesprochene bei 8, leichte Leukozytose bei 2 und fast normale Anzahl der Leukozyten in den anderen Fällen beobachtete; überall konstatierte er Prävalieren der mononukleären, Abwesenheit der eosinophilen und basophilen Zellen und spärliche Myelozyten.

Von unseren über 300 in Palermo und in Neapel seit dem Jahre 1909 bis heute beobachteten Fällen wurde die Blutuntersuchung immer ausgeführt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden in verschiedenen Arbeiten von Cannata veröffentlicht.

Auf Grund derselben glaube ich, daß man heute folgende Schlußsätze über den Blutbefund bei der Leishmanschen Anämie aufstellen kann:

Hämoglobin. Der Hämoglobingehalt ist immer, in manchen Fällen sehr stark vermindert; man findet also konstant Oligochromämie.

Rote Blutkörperchen. Selten findet man eine fast normale Zahl, oft hochgradige Oligozythämie, selten Anisozythämie, Poikilozytose, sehr spärliche Erythroblasten, häufig Polychromatophilie.

Farbenindex. Er ist verschieden, in den meisten Fällen unter 1, in manchen Fällen über 1.

Weiße Blutkörperchen. Meistens findet man Leukopenie (59%), nicht selten aber eine normale oder fast normale Zahl der weißen Blutkörperchen (30%), bei manchen Fällen kommt eine leichte Leukozytose (11%) vor.

Unter den Leukozyten prävalieren fast immer die Lymphozyten, sehr selten

die Polynukleären. Es muß aber betont werden, daß man nie eine hochgradige Lymphozytose findet; die Lymphozytenzahl schwankt um die Norm, wenn man das Alter der Patienten berücksichtigt.

Selten fehlen die eosinophilen, fast immer die basophilen Zellen; hie und da kann man neutrophile Myelozyten, obwohl in geringer Anzahl, finden.

Es gibt kein konstantes Verhältnis zwischen Beginn der Erkrankung und Leukozytenzahl, wie Leishman und Rogers beim indischen Kala-azar beobachtet haben. Und in der Tat, während bei dieser Krankheit im Anfange mäßige, später hochgradige Leukopenie gefunden wurde, beobachtet man bei der Leishmania unserer Gegenden keinen ähnlichen Befund. Die Leukozytenzahl ist sowohl im Anfange als im Verlaufe der Krankheit verschieden. Im Verlaufe der Infektion kann die Leukozytenzahl durch interkurrente Erkrankungen Schwankungen erfahren; in einem solchen Fall erscheint die Leukozytenzahl vermehrt. Auf Grund der auf meiner Klinik aufgeführten Untersuchungen können wir schließen, daß der Blutbefund keine konstanten Resultate in allen Fällen gibt; oft findet man Leukopenie, aber häufig kann man eine normale Leukozytenzahl haben und in manchen Fällen Leukozytose.

Nie beobachtet man Hyperleukozytose oder schwere Veränderungen der roten Blutkörperchen wie bei anderen Formen der Anaemia splenica infantum.

Um die Veränderungen der Leukozytenzahl zu erklären, hat di Cristina auf meiner Klinik das Verhalten der blutbildenden Organe gegenüber Reizen studiert, die sie zu einer Überfunktion führen.

Er konnte bei einigen leishmaniakranken Kindern durch Einverleibung von Pferdeserum oder nukleinsaurem Natron konstatieren, daß die blutbildenden Organe solcher Kranken entweder mit Leukozytose antworten können, oder indifferent bleiben, indem sie keine Reaktion zeigen. Die erste Art der Reaktion kommt zustande, wenn die zirkulierenden Leukozyten in normaler Anzahl vorhanden sind, und die zweite, wenn die Leukozytenzahl beträchtlich verändert ist.

Diese Tatsache beweist, daß die Leishmanschen Parasiten durch das Eindringen in den Organismus Leukopenie durch Verarbeiten der negativen leukotropischen Substanzen nicht bewirken, und deswegen findet man in vielen Fällen und durch längere Zeit keine Leukopenie.

Die Leukopenie ist hingegen der Ausdruck schwerer Läsionen der blutbildenden Organe und kann als Erschöpfung derselben gedeutet werden.

Aber auch andere Veränderungen des Blutes wurden beschrieben.

Nicolle und Longo haben beobachtet, daß das Blut leishmaniakranker Kinder sehr langsam gerinnt. Ich habe diese Tatsache nie konstatiert.

Longo fand in einem Falle hochgradige Lipämie, was ich auch in einigen Fällen nachgewiesen habe.

Cannata hat auf meiner Klinik die phagozytäre Kraft des Blutes gegenüber dem Typhus- und Koli-Dysenteriebazillus und Staphylococcus aureus geprüft.

Bei den untersuchten Fällen fand er einen sehr niedrigen phagozytären Index gegenüber dem Kolibazillus und konnte konstatieren, daß die phagozytäre Kraft in gleicher Weise von den polynukleären und den großen mononukleären Zellen ausgeübt wurde.

Vor kurzem hat sich derselbe Autor mit dem Widerstande der roten Blutkörperchen (Methode nach Viola) beschäftigt und hat eine konstante Verminderung der drei Widerstandsgrade (höchster, mittlerer, tiefster) gefunden.

Die Milz, die am Anfange der Krankheit etwas vergrößert erscheint, wie wir bei einigen Kindern konstatieren konnten, bei denen die Krankheit nach Angabe der Mutter erst seit zirka einem Monat bestand, nimmt progressiv in allen Durchmessern zu und kann einen kolossalen Umfang erreichen.

So kann man nicht selten konstatieren, daß sie die beiden linksseitigen Bauchquadrate und einen Teil der rechtsseitigen einnimmt. Die Konsistenz ist immer hart, hauptsächlich an den Rändern, wo man einen oder zwei Einschnitte fühlt; die Oberfläche ist glatt. Die Form bleibt im allgemeinen erhalten. Die Palpation ist selten schmerzhaft.

Die Milz bewegt sich bei der Atmung und läßt sich sehr leicht, sowohl von oben nach unten als seitlich verschieben.

Aus unseren Erfahrungen geht nicht hervor, daß ein konstantes Verhältnis zwischen Milzschwellung und Krankheitsverlauf besteht, da wir Fälle beobachtet haben, bei denen der Milztumor relativ klein ist, der Krankheitsverlauf aber rapid war und umgekehrt Fälle mit einem kolossalen Milztumor und einem langsamen Krankheitsverlauf.

Vor der Einführung der spezifischen Therapie konnten wir im terminalen Stadium ein deutliches Zurückgehen des Milztumors konstatieren, der während der Krankheit immer sehr groß geblieben war und wenige Tage vor dem Tode kaum einige Zentimeter unterhalb des Rippenbogens tastbar erschien. Bei diesen Kindern war gleichzeitig sehr profuse, unstillbare Diarrhöe vorhanden.

Bei Fällen mit chronischem Verlauf, bei denen sämtliche Erscheinungen eine gewisse Tendenz zur Rückbildung zeigen, kann auch der Milztumor langsam abnehmen; bei einigen spontan ausgeheilten und bei allen durch die spezifische Therapie geheilten Fällen ging die Milz zur Norm zurück (Nicolle, Spagnolio), bei anderen nahm ihre Schwellung stark, aber nicht gänzlich ab (Jemma, Lignos).

Durch Punktion erhält man den Milzsaft, in dem die Leishmanschen Parasiten sehr deutlich nachweisbar sind.

Das Hautkolorit, das im ersten Stadium nicht verändert ist, nimmt im späteren Verlauf der Krankheit eine blasse Farbe mit einem Stich ins Gelbliche an, so daß die Haut ein wachsähnliches Aussehen zeigt.

Bei einigen Fällen beobachtet man eine ordentliche erdfahle, bei anderen eine ikterische Farbe. Bei manchen Fällen konnte ich aber konstatieren, daß, obwohl die Krankheit schon seit einigen Monaten bestand oder ein beträchtlicher Milztumor vorhanden war, das Hautkolorit fast normal blieb und die Haut nur durch Verschlimmerung der Krankheit blaß wurde.

Bei Fällen mit chronischem Verlaufe, zur Zeit, wo alle Krankheitserscheinungen im Rückgang begriffen sind, bessert sich auch die Hautfarbe und kann ein fast normales rosarotes Aussehen annehmen.

Die sichtbaren Schleimhäute, die auffallend blaß erscheinen, zeigen in späteren Krankheitsstadien eine starke Neigung zu Blutungen auf die geringsten Insulte, und zwar hauptsächlich das Zahnfleisch.

Subkutane Blutungen sind nicht häufig, man kann sie aber hier und da am Anfange der Krankheit, häufiger in vorgeschrittenen Stadien in Form von Petechien finden, die über die ganze Körperoberfläche verbreitet sind.

Ödeme werden häufig sowohl am Anfang als im weiteren Verlauf der Krankheit beobachtet.

Sie können flüchtig oder bleibend sein und zeigen sich meistens an den Extremitäten, seltener im Gesicht.

Symptome anderer Organe und Komplikationen.

Verdauungstraktus. Die Zunge ist gewöhnlich trocken, belegt. Außer der katarrhalischen und ulzerösen Stomatitis, die von einigen Autoren und auch von uns beobachtet wurde, und der Neigung des Zahnfleisches zu Blutungen, wurden von vielen Autoren verschiedene Fälle von Noma beschrieben.

Von seiten des Magens findet man eine ausgesprochene Anorexie für jede Nahrung; Erbrechen kommt selten vor und bei manchen Fällen wurde ein echtes Bluterbrechen beschrieben.

Was aber am meisten während des kachektischen Stadiums auffällt und im Kontrast mit der starken Abmagerung des Kindes steht, ist die Volumzunahme des Bauches bei einigen Fällen mit Entwicklung eines subkutanen Gefäßnetzes, hauptsächlich in den zwei oberen Quadranten.

Die Palpation des Abdomens ist auch in der Tiefe niemals schmerzhaft. Selten wurde freie Flüssigkeit in der Bauchhöhle nachgewiesen.

Die intestinalen Störungen, mit Durchfall charakterisiert, fehlen fast nie während des ganzen Krankheitsverlaufes.

Selten wird Obstipation, gewöhnlich Abführen beobachtet, das im Terminalstadium der Erkrankung jeder Behandlung trotzt, wie wir bei den auf unserer Klinik gestorbenen Kindern konstatieren konnten.

Die Stühle sind serös, gelblich oder grüngelblich, übelriechend, oft aus vollkommen unverdauten Resten bestehend; nicht selten findet man Schleim und auch einige Blutstreifen, bei manchen Fällen wurde eine tödliche Darmblutung beobachtet.

Die Leber erscheint in vielen Fällen schon am Anfang der Erkrankung mehr oder weniger vergrößert; in anderen Fällen findet man eine Volumzunahme im späteren Verläufe; es gibt auch Fälle, bei denen sie während des ganzen Krankheitsverlaufes normal bleibt. Sie ist nicht druckempfindlich, hat glatte Ränder und Oberfläche und eine fast normale Konsistenz.

Respirationsapparat. Von allen Autoren wurde mehr oder weniger schwere Epistaxis während des ganzen Krankheitsverlaufes beobachtet; Pianese teilte sogar zwei Fälle mit, bei denen das Nasenbluten so stark war, daß es zum Tode führte.

Man beobachtet eine Vermehrung der Respirationsfrequenz und sehr oft Katarrh der größeren und mittleren Bronchien, meistens mit Ausgang in Genesung.

Sehr oft beobachtet man Fälle mit Pneumonie, Pleuritis, noch öfters mit Bronchopneumonie kompliziert, die den Kranken oft zum Tode führen.

Zirkulationsapparat. Der Puls ist klein, frequent, aber regelmäßig. Von mehreren Autoren wurden oft anämische Geräusche an allen Auskultationsstellen nachgewiesen, von uns selten.

Diese Geräusche kommen eher bei größeren Kindern als bei Säuglingen vor, selbst wenn dieselben noch so stark anämisch sind.

Die **Nierenfunktion** bleibt in der Mehrzahl der Fälle intakt; doch wurde Albuminurie, Hämaturie und in einem Falle von Longo Lipurie konstatiert.

In einigen Fällen war die Ehrlichsche Diazoreaktion positiv. In einigen Fällen haben wir hämorrhagische Nephritis, in anderen Pyelonephritis konstatieren können.

Das **Nervensystem** erscheint im allgemeinen nicht betroffen, mit Ausnahme einer gewissen Gereiztheit, die man bei den Kindern schon von Beginn der Erkrankung beobachtet, und eines soporösen Zustandes am deutlichsten in den Tagen vor dem Tode.

Morpurgo beobachtete in Tunis Krämpfe bei einem Kinde, das unter meningitischen Erscheinungen starb. In diesem Falle wurde weder die Zerebrospinalflüssigkeit untersucht, noch die Autopsie vorgenommen.

Basile, La Cava und Visentini haben einen Fall von Leptomeningitis beschrieben, die durch die Obduktion bestätigt wurde und bei welchem während des Lebens die Leishmanschen Parasiten in der Zerebrospinalflüssigkeit nachgewiesen worden waren.

Wir haben ein Mädchen beobachtet, das mit Ausnahme eines deutlichen Sopors keine anderen Erscheinungen von seiten des Nervensystems darbot und bei der Autopsie eine charakteristische Pachymeningitis zeigte.

In den **Lymphdrüsen** findet man im allgemeinen keine Veränderungen, mit Ausnahme einer in einigen Fällen nachgewiesenen Mikropolyadenie.

VII. Diagnose.

Aus den klinischen Symptomen allein ist es nicht möglich, die Krankheit, besonders im ersten Stadium, zu diagnostizieren.

Die Erscheinungen, die im zweiten und dritten Stadium den Krankheitsverdacht erwecken, sind das Fieber, das einen besonderen Typus zeigt, der bei keiner anderen fieberhaften Erkrankung vorkommt, dann die mehr oder weniger deutliche Anämie und der Milztumor.

Die **Blutuntersuchung,** der manche Autoren eine große Bedeutung zugeschrieben haben, hat meiner Erfahrung nach nur einen relativen Wert, sei es, weil die Veränderungen des Blutes, hauptsächlich die Leukopenie, nicht konstant sind, sei es, weil man solche Veränderungen auch bei anderen Kinderkrankheiten mit chronischem Verlaufe beobachten kann.

Die drei oben erwähnten Symptome, mit oder ohne anderen Erscheinungen nebensächlicher Bedeutung, fehlen nie bei der Kinderleishmania, sind aber nicht nur für diese Erkrankung charakteristisch, sondern man kann dieselben auch bei anderen Formen der fieberhaften Kinderanämie finden, die mit Splenomegalie einhergehen und welche durch noch unbekannte Ursachen hervorgerufen werden.

Nach meinen Erfahrungen und den Beobachtungen fast aller Autoren kann man die Diagnose durch den Nachweis der Parasiten im Organismus mit Sicherheit stellen.

Der Erreger wird im Milzsaft, Knochenmark, Lebersaft oder im zirkulierenden Blut nachgewiesen.

Milzpunktion.

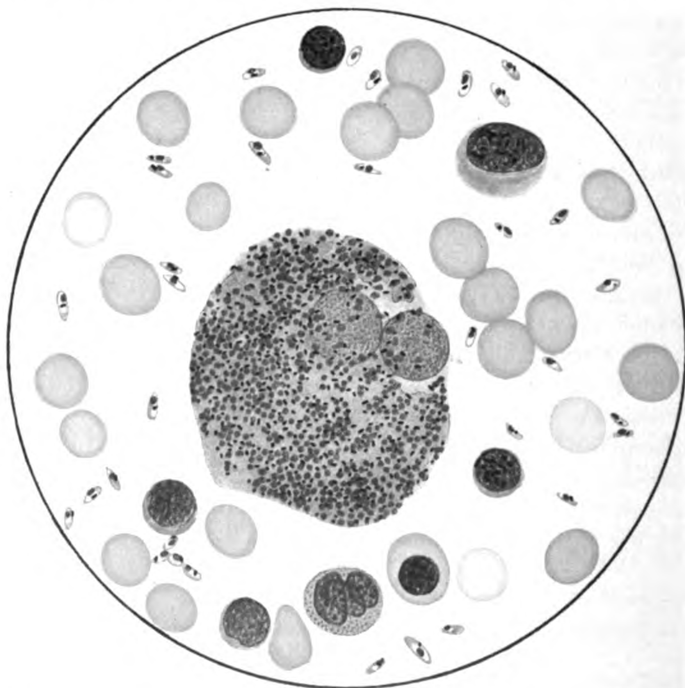
Die Technik, die wir seit Jahren gebrauchen, ist sehr einfach.

Nachdem man den Kranken immobilisiert hat und den Punkt mit Palpation oder Perkussion bestimmt hat, wo man die Milzpunktion vornehmen

will, sterilisiert man mit Jodtinktur und Alkohol die Haut. Mit der linken Hand immobilisiert man die Milz, indem man sie nach aufwärts schiebt, mit der rechten sticht man an dem bestimmten Punkte in die Haut mit einer langen und sehr dünnen Kanüle (Nr. 12, 7—8 cm lang), die vorher selbstverständlich an der Flamme oder mit Alkoholäther sterilisiert wurde. In einem zweiten Momente schiebt man die Kanüle ins Milzparenchym hinein. Mit einer gewissen Übung hat man gleich die Empfindung, daß die Kanüle die Milzpulpa durchstochen hat: Die Resistenz ist pastös, nicht so ausgesprochen wie die der Haut, deutlicher aber als die des Bindegewebes. Man läßt die Kanüle einige Sekunden „in situ", so daß sie frei den respiratorischen Verschiebungen der Milz folgen kann, dann zieht man sie rasch heraus (siehe Abb. 5).


Abb. 5. Milzpunktion.

Aus der Spitze der Kanüle werden einige Tropfen Blut herauskommen, die für den Nachweis der Parasiten vollständig genügen. Wenn man zu kulturellen Zwecken ein reichlicheres Material braucht, kann man die Kanüle etwas länger


Abb. 6. Milzsaft durch Punktion erhalten. Große endotheliale Zelle der Milz mit Parasiten belegt („ganga"). Verschiedene extrazelluläre Parasiten, Blut- und Milzelemente. (Färbung nach Leishman.)

„in situ" liegen lassen. Die kleine Menge Milzsaft wird dann auf Objektträger gestrichen und in der üblichen Weise gefärbt (Abb. 6).

Diese Methode, von Caronia beschrieben, hat den großen Vorteil vor den anderen (Aravantinos, Nicolle), daß man keine Apparate und keine Spritze braucht, und weil die Zerreißungen der Milz beinahe ausgeschlossen sind. Man kann aber nicht leugnen, daß in Fällen von Hämophilie die Milzpunktion lebensgefährlich sein kann.

Wir haben Hunderte und Hunderte solcher Punktionen vorgenommen und nie einen unangenehmen Zwischenfall erlebt.

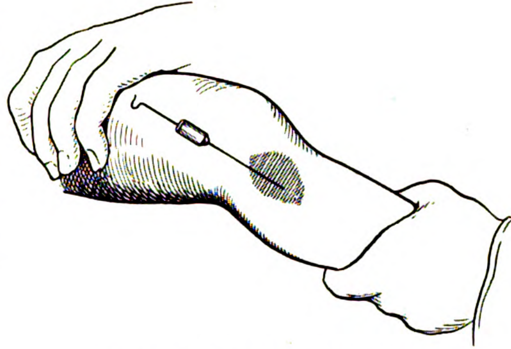


Abb. 7. Knochenmarkpunktion.

Knochenmarkpunktion.

Die Technik ist folgende:

Man immobilisiert das Kniegelenk, sterilisiert es mit Jodtinktur und Alkohol und sticht mit einer dicken und kurzen Kanüle (Weintraudsche Kanüle Nr. 1, 3—4 cm lang oder ein kleines und festes Troikart) in die obere Epiphyse der Tibia, in ihrer der Diaphyse näheren Portion. Nach

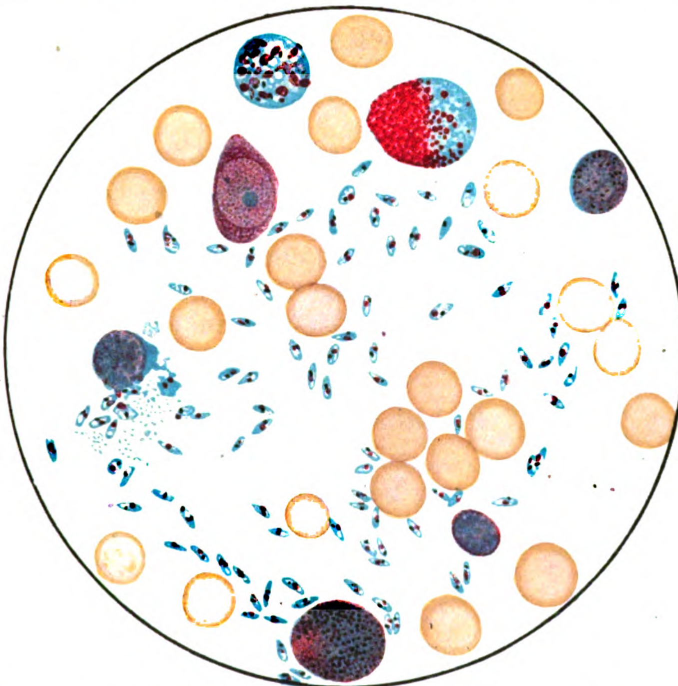


Abb. 8. Knochenmarksaft durch Punktion erhalten. Oben ein Parasitennest („ganga"), links eine parasitenreiche aufgelöste Zelle, im ganzen Felde viele extrazelluläre Parasiten und verschiedene Knochenmark- und Blutelemente. (Färbung nach Leishman.)

dem ersten Widerstand der Haut und nach dem viel größeren der Knochenwand, schiebt man die Kanüle viel leichter, ein Zeichen, daß man die Spongiosa erreicht hat (Abb. 7). In diesem Momente ist die untere Portion der Kanüle sicher mit kleinen Knochenstückchen okkludiert, man muß deswegen die Kanüle einige Millimeter zurückziehen und mit dem Mandrin das Lumen der Kanüle zu befreien versuchen. Wenn man keinen Widerstand mehr fühlt, ohne zu warten, daß aus der Kanüle Blut herauskomme, nimmt man sie rasch heraus und streicht 2—3 Tropfen Knochenmark, die sich in der Kanüle befinden, auf den Objektträger und färbt sie in der üblichen Weise (Abb. 8).

Wenn man ein kleines Troikart zur Verfügung hat, ist die Technik deswegen noch einfacher, weil keine Knochenstückchen die Kanüle okkludieren.

Diese Methode, von Caronia beschrieben, ist allen anderen vorzuziehen (Pianese u. a.), weil man keine Spritze braucht und deswegen das Knochenmark nicht mit viel Blut gemischt erhält. Diese Methode ist sehr einfach und ganz ungefährlich.

Wir ziehen vor, früher die Knochenmarkpunktion, weil sie ganz unschädlich ist, vorzunehmen. Wenn wir im Knochenmark keine Parasiten finden, so machen wir die Milzpunktion, weil im Milzsafte die Parasiten reichlicher zu sein pflegen als im Knochenmark.

Leberpunktion.

Die Punktion der Leber, um in ihrem Safte die Parasiten nachzuweisen, wird bei den Hunden oft ausgeführt, beim Menschen wurde sie aber selten versucht, weil man oft negative Resultate bekam, auch wenn die Parasiten in der Leber reichlich vorhanden waren. Dies muß man, wie schon erwähnt, dem Umstande zuschreiben, daß man eine große Menge Blut bekommt, in der es schwer ist die Parasiten nachzuweisen.

Um positive Resultate zu erhalten, müßte man die Parasiten in einem Stückchen Lebergewebe suchen, das man nicht so leicht durch eine einfache Punktion gewinnen kann.

Lymphdrüsenpunktion.

Wir haben die Lymphdrüsenpunktion, von Cochran und Spagnolio vorgeschlagen, nie ausgeführt, weil wir niemals dazu genötigt wurden. Wir glauben aber, daß in bestimmten Fällen diese Methode vorteilhaft sein könnte.

Zirkulierendes Blut.

Die Untersuchung des Leishmanschen Parasiten im zirkulierenden Blute wurde von vielen Autoren durchgeführt, aber die Befunde sind bis vor einigen Jahren immer negativ gewesen, so daß man glaubte, die Anwesenheit des Parasiten im zirkulierenden Blute sei stets ein zufälliger Befund. Nur Nicolle und Comte hatten bei einem Falle in Tunis im zirkulierenden Blute einen mononukleären Leukozyten gefunden, der 5 Parasiten enthielt; später haben diese Autoren mit derselben Untersuchungsmethode bei experimentell infizierten Hunden und Affen nie Parasiten nachweisen können.

Bei Kala-azar-Kranken in Indien fand dagegen Donovan die Parasiten im zirkulierenden Blute in 93,2% der Fälle. Prashad aber fand auf 213 Fälle einen einzigen positiven.

Im Jahre 1913 veröffentlichte Cannata seine in meiner Klinik ausgeführten Untersuchungen; er bewies, daß der Leishmansche Parasit im Blute zirkuliert, daß man aber oft mehrere Präparate untersuchen muß, um ihn zu finden.

Im zirkulierenden Blute finden sich die Parasiten in den mono- und polynukleären Leukozyten eingeschlossen, manchmal auch extrazellulär, wahrscheinlich durch das Streichen des Blutpräparates. Gewöhnlich findet man 1—2 Parasiten in demselben Leukozyt, nicht selten beobachtet man auch Gruppen von 5—6 Parasiten.

Die Untersuchungen von Cannata wurden von Rutelli, Vaglio, Giugni, Pittalugo, Katcas bestätigt. Die zwei letzten Autoren konnten die Diagnose von Leishmanscher Anämie nur mit Untersuchung des zirkulierenden Blutes stellen.

In letzter Zeit hat man auch im indischen Kala-azar konstante Befunde erhalten. Patton, der früher behauptete, daß man mehrere hundert Leukozyten untersuchen muß, um einen Parasiten zu finden, hatte vor einigen Jahren positive Befunde in 84 Fällen mit der Untersuchung bloß weniger Strichpräparate.

Aus dem zirkulierenden Blute ist es Giugni, Cannata, Caronia, G. Jemma gelungen, die Kulturen des Parasiten zu erhalten.

Es ist also bewiesen, daß der Leishmansche Parasit im Blute zirkuliert und obwohl diese Untersuchung oft große Aufmerksamkeit und Geduld erfordert, können wir sie zu diagnostischen Zwecken benützen, wenn aus äußeren Gründen die Milz- und die Knochenmarkpunktion nicht möglich ist. Diese zwei letzten Methoden bleiben die leichtesten und schnellsten für die Diagnose der Leishmanschen Anämie.

Serologische Methoden.

Außer den obengenannten Methoden wurden zahlreiche biologische Untersuchungen vorgenommen, um die Diagnose zu erleichtern.

In den ersten Fällen von Leishmanscher Anämie, die wir beobachten konnten, versuchte di Cristina wiederholt die Agglutinationsprobe, sie fiel aber immer negativ aus. Es gelang ihm aber die Bildung spezifischer Agglutinine bei mit lebenden Kulturen von Menschenleishmania vorbehandelten Kaninchen nachzuweisen. Später gelang Caronia bei leishmaniakranken Kindern, die zu therapeutischen Zwecken mit abgetöteten Kulturen desselben Parasiten vorbehandelt worden waren, die Bildung spezifischer Agglutinine hervorzurufen, die vor der Behandlung nicht vorhanden waren.

Cannata bekam auf meiner Klinik bei der Wiederholung der Versuche von Bentlay, der den indischen Kala-azar mit dem Maltafieber zu identifizieren glaubte, weil er positive Agglutination für den Micrococcus melitensis erhielt, konstant negative Resultate nicht nur für den Micrococcus melitensis, sondern auch für den Typhusbazillus und Paratyphus A und B.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß das Blutserum leishmaniakranker Kinder weder homologe noch heterologe Agglutinine enthält.

Die homologen Agglutinine kann man nachweisen, indem man die Kranken mit abgetöteten Kulturen des Leishmanschen Parasiten behandelt, ähnlich wie bei mit lebenden Kulturen vorbehandelten Kaninchen.

Die Agglutinationsprobe kann also für die Diagnose nicht verwertet werden.

Auch die Komplementablenkung wurde von uns zu diagnostischen Zwecken versucht.

Jemma und di Cristina, später Nicolle, Longo, Makkas und Papassortirion beschäftigten sich mit dieser Reaktion mit unsicheren Resultaten. Später gelang es, di Cristina und Caronia, bei mit abgetöteten Leishmaniakulturen behandelten leishmaniakranken Kindern die Komplementablenkung zu provozieren. Sie konnten auch eine spontane Komplementablenkung beobachten bei zwei geheilten Kindern, die während der Krankheit nie Immunkörper im Blute gehabt hatten.

Wir haben nachher viele Hunderte von Fällen untersucht. Die Methode war dieselbe, die Wassermann für die Syphilis angegeben hat. Als Antigen brauchten wir ein alkoholisches Milzpulpaextrakt eines an Leishmanscher Anämie verstorbenen Kindes. Wir haben positive Resultate in bloß 16% der Fälle erhalten. Wenn die Reaktion positiv ausfällt, hat sie einen sicheren diagnostischen Wert; da sie aber in der Mehrzahl der Fälle fehlt, können wir sie zur Diagnose nicht verwerten.

Lewy hat in der Anstalt von Nicolle die Meiostagminreaktion von M. Ascoli für die Diagnose der Leishmania zu verwerten versucht. Er konnte die Anwesenheit spezifischer Meiostagmine nachweisen.

Die allergische Serodiagnose, von Caronia in vielen Fällen untersucht, hat negative Resultate ergeben.

Die Kutanreaktion mit abgetöteten Kulturen und später mit einer konzentrierten Verdünnung von Nukleoproteid hat keine konstanten Befunde ergeben (Caronia).

Die auch von Caronia untersuchte Anaphylaxie in vitro gab konstante Resultate. Er konnte beweisen, daß das Blutserum aller leishmaniakranker Kinder Substanzen enthält, die in vitro Anaphylatoxine erzeugen können.

Wir können also in der passiven Anaphylaxiereaktion eine sichere biologische Methode zur Diagnose der Leishmanschen Anämie erblicken. Andererseits können wir uns die ganze Symptomatologie dieser Krankheitsform und besonders das Fieber erklären, das man in Zusammenhang mit der Erzeugung von Giften bringen kann, die den Anaphylatoxinen, die sich in vitro entwickeln, ähnlich sind.

Es steht uns also für eine sichere Diagnose neben den oft ungenügenden klinischen Symptomen: 1. die Milz- und Knochenmarkpunktion, 2. die Untersuchung im zirkulierenden Blute, und 3. als serologische Methoden die Komplementablenkung und die Anaphylaxie in vitro zur Verfügung.

VIII. Prognose.

Der schwarze prognostische Horizont dieser Krankheit hat sich in diesen letzten Jahren wesentlich aufgehellt nach den, allerdings nur spärlichen, spontanen Heilungen, besonders aber nach der im Jahre 1914 in meiner Klinik eingeführten spezifischen Chemotherapie.

Obwohl alle Autoren diese Krankheit einstimmig für tödlich hielten, behauptete ich schon im Jahre 1909, daß ich diese Erkrankung nicht für absolut

unheilbar halte und stützte meine Behauptung auf einige Fälle meiner Praxis, bei denen ich Heilung konstatieren konnte.

Nach diesen Fällen hat sich die Zahl der spontanen Heilungen rasch vermehrt. Caronia beobachtete in meiner Klinik 8 Fälle spontaner Heilung, andere wurden von Lignos, Spagnolio, Petrone, Basile u. a. veröffentlicht.

Nach den 8 Fällen von Caronia konnten wir noch weitere natürliche Heilungen registrieren, so daß wir mit 14—16% spontaner Heilungen rechnen können. Ein solcher Prozentsatz ist trotzdem nicht sehr tröstend und zwingt uns immer, eine äußerst schwere Prognose auszusprechen, wenn die Krankheit sich selbst überlassen wird.

Heute aber mit der antimonialen Therapie, die auf die Krankheit spezifisch wirkt, steht die Prognose in Zusammenhang mit der Krankheitsperiode, mit ihren Komplikationen und mit dem Zustande der Kranken.

Wir können eine gute Prognose aussprechen, wenn es sich um ein Kind in einem nicht zu weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium, in einem guten Ernährungszustande und ohne Komplikationen handelt; wir müssen aber prognostisch sehr zurückhaltend sein, wenn die Krankheit zu weit fortgeschritten ist und der Ernährungszustand des Patienten allzusehr mitgenommen ist, oder wenn sich der Leishmanschen Anämie irgend eine schwere Komplikation anschließt.

IX. Prophylaxe und Therapie.

Da man keine sicheren Kenntnisse über die Übertragungsweise der Leishmanschen Anämie hat, kann man keine prophylaktischen Maßnahmen angeben. Da es aber einen engen Zusammenhang zwischen schlechten hygienischen Verhältnissen und Häufigkeit der Krankheit gibt, ist vor allem die größte Hygiene des Individuums und des Milieus anzuraten. Es ist selbstverständlich auch die peinlichste Reinlichkeit der Wohnungen zu empfehlen, um die Vermehrung von Wanzen, Flöhen und anderen Insekten zu vermeiden. Man vermeide auch die Beiwohnung mit Haustieren. Man trachte, wenn möglich, die leishmaniakranken Kinder zu isolieren.

Die zahlreichen therapeutischen Mittel, die vor der Entdeckung der spezifischen Therapie zur Bekämpfung dieser schweren Infektion angewendet wurden, werde ich nur in aller Kürze erwähnen, da sie heute nur einen historischen Wert haben.

Die Chininpräparate, auch in großen Dosen und subkutan einverleibt, ergaben immer negative Resultate. Ebenso erfolglos blieben Atoxyl, Sublimat, Jod, Arsenphenylglyzin, Anilinpräparate, Salvarsan, Hektin, Eisenkakodylat, Arsazetin.

Auch mit der Röntgentherapie und mit der Impfung abgetöteter Kulturen menschlicher Leishmania erhielt man negative Resultate. Von einigen Autoren wurde die Splenektomie angeraten. Diese Therapie blieb auch erfolglos, weil die Parasiten nicht nur in der Milz, sondern auch in den anderen Organen vorhanden sind.

Heute haben wir ein echtes spezifisches Heilmittel für die Leishmansche Anämie zur Verfügung: Das Antimon, von Viana mit gutem Erfolge bei der

kutanen Leishmaniose gebraucht, und von Caronia und di Cristina in Form von Brechweinstein in meiner Klinik mit wunderbaren Erfolgen angewendet.

Wir können dank dieser spezifischen Therapie mit einem Prozentsatz von 90% vollkommener Heilungen (Verschwinden der klinischen Symptome, Rückkehr zur Norm des hämatologischen Bildes, Verschwinden des Parasiten aus der Milz und dem Knochenmark) rechnen.

Die Dosis wechselt von Fall zu Fall: Es genügen im allgemeinen für die ganze Kur 0,30—0,40 g, aber es gibt Fälle, in welchen bis 0,80 g notwendig sind, sowie es wieder andere gibt, in welchen kaum mehr als 0,10 g ausreichen.

Der einzige Einführungsweg des Mittels ist der intravenöse, der subkutane und intramuskuläre Weg darf nicht versucht werden, da es leicht nekrotische Veränderungen hervorrufen kann. Auch per os ist das Mittel wegen der schädlichen Wirkung des Brechweinsteins auf die Magendarmschleimhaut und wegen der geringen Wirkung nicht anzuwenden.

Man geht folgendermaßen vor: Man bereitet steril eine 1%ige Brechweinsteinlösung in destilliertem Wasser und beginnt von dieser Lösung 1—2 ccm zu injizieren, setzt die Injektion jeden dritten Tag fort bis man stufenweise die Dosis von 4—8 ccm je nach dem Alter und der individuellen Toleranz erreicht hat.

Man achte während der Behandlung auf die Nieren! Wenn man sich in dieser Weise benimmt, geht man schwer Übeln entgegen und es genügen im allgemeinen 6—8 Injektionen (0,30—0,40 g Brechweinstein), um die komplette Heilung hervorzurufen.

Ist es möglich, empfiehlt man, die Kur mit der Untersuchung des Milzsaftes und des Knochenmarkes zu kontrollieren, um einen genauen Blick des Erfolges der Behandlung zu haben, es kann aber auch die einfache Blutuntersuchung, die die Regenerationsprozesse der Blutorgane zeigt, genügen.

Für die Injektionen sind bei kleinen Kindern die Jugularvenen, die während des exspiratorischen Spasmus des Weinens sehr leicht angegriffen werden können, sehr geeignet. Man kann aber auch das Mittel in die epikranischen und bei älteren Kindern in die Armvenen einspritzen. Es ist ratsam immer sehr feine Kanülen zu gebrauchen (Grawitz-Kanüle Nr. 12), damit die Lösung nicht zu rasch in den Kreislauf eintrete und damit die Öffnung der Vene nicht zu weit sei und so Blutaustritte ermögliche. Die Blutaustritte können sehr leicht in anämischen Kindern stattfinden, weil sie gewöhnlich eine große Gefäßfragilität zeigen.

Die spezifische Therapie hat wenige Kontraindikationen. Vor allem die Nephritis. Der Brechweinstein hat schon für sich eine irritative Wirkung auf das Nierenepithel, seine Anwendung ist deswegen nicht ratsam, wenn eine Nierenläsion schon vorhanden ist. Diese Therapie ist unnütz und kann sogar, wenn großer Verfall und tiefe Anämie sich eingestellt haben, den Tod beschleunigen.

Im Jahre 1916 führte Caronia, um die spezifische Therapie in der Praxis zu erleichtern, ein neues organisches Antimonpräparat ein. Dieses Präparat (azetyl-p-amino-phenyl-weinsaures Natrium, im Handel mit dem Namen Stibenyl, von der Firma Heyden hergestellt), ist in Wasser löslich, wird intramuskulär gut vertragen, ist wenig toxisch, gibt keine Nierenläsionen und man kann es lange ohne Gefahr anwenden. Man fängt die Behandlung mit kleinen

Dosen an, um rasch zu den höchsten zu steigen (0,05—0,075—0,10—0,125 bis 0,15 g). Die Injektion wird jeden zweiten Tag immer intraglutäal einverleibt, um die lokale schmerzhafte Irritation zu vermeiden und die Absorption des Mittels zu erleichtern. Man vermeide, die Injektionen nacheinander auf derselben Seite zu machen. Wenn es sich um schwache und verfallene Kinder mit zarter Muskulatur handelt, ziehe man die intravenösen Brechweinsteininjektionen vor, die eine raschere Wirkung haben.

Wir haben schon 30 Kinder mit diesem Antimonpräparat behandelt und konnten sie fast immer zur Heilung bringen. Nur in einzelnen Fällen, wegen der lokalen Irritation, haben wir die Behandlung mit intravenösen Brechweinsteininjektionen fortsetzen müssen.

Das Antimon wird im allgemeinen in den nächsten 2—3 Tagen nach der Einspritzung ausgeschieden (Di Cristina und Caronia). Mallardi hat in meiner Klinik beweisen können, daß Kinder in fortgeschrittenem Krankheitsstadium mit schweren organischen und funktionellen Veränderungen und außerdem jene Kranke, die seit langem mit Brechweinstein behandelt wurden, diese Substanz langsamer (5—8 Tage nach der intravenösen oder intramuskulären Injektion) ausscheiden. Diese langsamere Ausscheidung ist mit Anhäufungserscheinungen in Zusammenhang zu bringen, die teils von der katabolischen Insuffizienz, teils von der Verminderung der Parasiten in den Organen, welche die Eigenschaft besitzen, das Antimon an sich zu binden, und dessen Ausscheidung zu beschleunigen, abhängt.

Die Spezifizität der antimonialen Behandlung des Kala-azars wurde bereits von folgenden Autoren vollkommen bestätigt: Abate, Allen und Hamburger, Bell, Brachmahari, Bogrow, Castellani, Cornwall, Elwes, Elcomel, Foti und Javarone, Ghosh-Bahadur, Greig, Hamill, Jackson, Jemma, Kennedy, Kharina-Marinucci, Korns, Kundu, Laveran, Longo, Low, Mackie, Mallardi, Manson, Martinez, Muir, Pastore, Price, Ray, Rogers, Roig-Raventos, Shara, Spagnolio und Torres.

Man muß große Aufmerksamkeit auf die Komplikationen lenken. Das Noma und die Stomatitis nützen sich im allgemeinen bei der spezifischen Therapie, während die Lungen-, Nieren- und Darmkomplikationen die zeitliche Aufhebung des Antimons verlangen, da das Medikament reizend auf diese Apparate und auf das Atmungszentrum wirkt.

Außer der spezifischen Behandlung muß der Arzt eine passende allgemeine Therapie anwenden (Ernährungshygiene, Pflege des Individuums usw.).

In Fällen hereditärer Belastung oder anderer konkomitierender Krankheiten (Syphilis, Tuberkulose usw.) muß die passende Therapie angewendet werden.

X. Physiologie und Pathologie des Wasserhaushaltes.

Von

W. H. Veil-München.

Mit 22 Abbildungen.

Inhalt.

Literatur.

Achard: Sem. méd. S. 259. 1903; S. 409. 1913,
Albarran: Maladies de la prostate. p. 546. 1902.
Albu und Neuberg: Physiologie und Pathologie des Mineralstoffes. Berlin 1906.
Ambard: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. p. 411 u. 506. 1910.
Ambard u. Weil: Sem. méd. p. 217. 1912.
Aschenheim, Else: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 24, S. 281. 1920.
Asher: Münch. med. Wochenschr. Bd. 34, S. 1000. 1915; Zeitschr. f. Biol. Bd. 36, S. 154. 1897; Bd. 37, S. 261. 1898; Bd. 40, S. 180, 1900; Bd. 40, S. 333. 1900; Biochem. Zeitschr. Bd. 14, S. 1. 1908.
– Der physiologische Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe. Jena 1909.
– und Pearce: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 27, S. 11. 1913; Zeitschr. f. Biol. Bd. 63. 1913.
– und Jost: Zentralbl. f. Physiol. Bd. 28, S. 1. 1914.
Aschner: Wien. klin. Wochenschr. S. 27. 1912.
– Die Blutdrüsenerkrankung des Weibes. Wiesbaden 1918. S. 298.
Bab: Münch. med. Wochenschr. S. 1685, 1741, 1758. 1916.
Barcroft und Straub: Journ. of physiol. Vol. 41, p. 145.
Bauer: Zeitschr. f. Biol. Bd. 8. 1872.
Bauer, J. und Aschner, B.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, S. 270. 1922; Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 1, S. 297; Zeitschr. f. ges. exp. Pathol. u. Therap.
Baylis, W. M.: Journ. of pharmacol. a. exp. therap. Vol. 15, p. 29. 1920.
Bechhold: Die Kolloide in Biologie und Medizin, Dresden und Leipzig 1919.
Beckmann: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 135, S. 391. 1921 u. Dtsch. med. Wochenschr. S. 1410. 1922.
Berblinger: Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. S. 272. 1913.
Bence: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 67, S. 69.
Bernard Claude: Leçons de Physiol. expérim. Tom. 1. 1885.
Biedl: Innere Sekretion. 3. Wien/Berlin 1916.
Billigheimer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 136, S. 1. 1921.
Bischoff, C.: Zeitschr. f. inn. Med. Bd. 20, S. 75. 1863.
Blum, L.: Verhandl. d. 26. dtsch. Kongr. f. inn. Med. S. 122. 1909.
Boehm; Biochem. Zeitschr. Bd. 16, S. 313. 1909.
Boehme: Dtsch. Arch. f. klin. Med. London 1827. Bd. 103, S. 522.
Bostock: angeführt von Bright, in dessen Report. of med. cases.
Bradford; Journ. of phys. Vol. 23, p. 415. 1899.
v. Brasol: Du Bois Reymonds Arch. f. Physiol. S. 210. 1894.
Bright: Cases and observations illustrating Renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. Guys Hospital Reports by Barlow u. Babington. Vol. 1, S. 338–379. London 1836. Zit. nach Sudhoff: Klassiker der Medizin. Bd. 25 (Erich Ebstein), S. 37. Leipzig 1916.
v. Bunge: Lehrb. d. physiol. u. pathol. Chem.
Camus und Roussie: Cpt. rend. hebdom. des séances de la soc. de biol. p. 483 u. 628. 1913.
Cohnheim, O.: Die Physiologie der Verdauung und Ernährung. 1908.
– und Kreglinger: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 63, S. 413. 1909.
– – Tobler, L., Weber, O. H.: Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 78, S. 62. 1914.
Cohnstein: Zur Lehre von der Transsudation in Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 135, S. 514. 1894; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 59, S. 350 u. 508. 1894; Bd. 63, S. 587. 1896; Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 3, S. 568. 1896.
Coronedi: Boll. d. scienze med. Vol. 80, p. 121.
Cow Douglas: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69.
– Diuresis. Americ. Journ. of physiol. Vol. 48.
Custor: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 63, S. 478. 1873.
Czerny, Adalb.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 34, S. 279. 1894.
D'Amato: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72, S. 475.
Dennig: Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therap. H. I u. II. 1898/99.

Dikinson, W. H.: Diabetes. S. 200. London 1877.
Donath: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 77, S. 2. 1914.
Durig: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 85, S. 401. 1901 u. Bd. 97, S. 457. 1903.
— Mitt. d. deutsch-österr. Staatsamtes f. Volksgesundheit, Wien 24,1. 1919.
Ebner, V. v.: A. Köllikers Handb. d. Gewebslehre Bd. 3, H. 6, S. 322.
Ebstein, Erich: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 25.
Ebstein, M.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 11, S. 344. 1873 u. Bd. 95, S. 1. 1908.
Eisner: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 120, S. 438. 1916; Therap. d. Gegenw. H. 8. 1916.
Ellern: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 109, S. 85. 1914.
Ellinger: Münch. med. Wochenschr. S. 1399. 1920.
— Klin. Wochenschr. Bd. 1, H. 6, S. 249. 1922.
— Zustandsänderungen der Serumkolloide und ihre Bedeutung für den Wasserhaushalt. Verhandl. d. 34. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1922.
— Heymann: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 99, S. 336. 1921.
— — und Klein: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 91, S. 1. 1920.
Endres, G.: Biochem. Zeitschr. Bd. 132, S. 220. 1922.
Engelmann: Über die Hornhaut des Auges. Leipzig 1867.
Engels: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 51, S. 346. 1904.
Eppinger, H.: Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin 1917.
Erb, jun.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 88, S. 36. 1907.
Exner, A.: Zeitschr. f. Heilk. Bd. 24, S. 302. 1903.
Faber und Norgaard: Acta med. scandinav. Vol. 53 u. 54.
Falta: Wien. klin. Wochenschr. S. 1637. 1917.
— Richter-Quittner: Wien. klin. Wochenschr. S. 1189. 1917.
Feigl: Biochem. Zeitschr. Bd. 85, S. 365. 1918.
Finkelnburg: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 91, S. 345; Bd. 100, S. 33.
Fischer, M. H.: Das Ödem im experimentellen und therapeutischen Unterricht der Physiologie und Pathologie der Wasserbindung im Organismus. Dresden 1910.
— Die Nephritis. Dresden 1911.
— Kolloid-Zeitschr. Bd. 8, S. 159. 1911; Bd. 16, S. 106. 1915; Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 59, S. 1429. 1912.
Flechseder: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 67. 1912.
Forschbach und Weber: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 73, S. 221.
Fournier: Gaz. des hôp. civ. et milit. Nr. 109, p. 435, 438, 446. Paris 1871.
Frank, E.: Berl. klin. Wochenschr. S. 1256. 1910; Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1913/1921 (renaler Diabetes); Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 72. 1913; Therap. d. Gegenw. 1914.
— und Nothmann: Münch. med. Wochenschr. 1921.
Franz: Internat. Rev. d. ges. Hydrobiol. u. Hydrogr. Bd. 2, S. 567. 1909.
Frey, W., Bülcke u. Wels: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 123, S. 163. 1917.
Friedenthal: Verhandl. d. physiol. Ges. Berlin, Sitzung 8/5. 1903.
Fühner: Biologischer Nachweis von Giften. S. 106. Berlin-Wien 1911.
Galeotti, G.: Biochem. Zeitschr. Bd. 46, S. 173. 1912.
Garnier et Sabaréanu: Soc. biol. Vol. 56, p. 1032. 1904.
— et Schulmann: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 77, p. 335 u. 338. 1914.
Garratt: Med.-chirurg. transact. Vol. 87. 1904.
Gaskell, W. H.: Americ. Journ. of physiol. Vol. 3, p. 48. 1880—82.
Geelmuyden: Du-Bois-Reymond-Arch. 1892.
Gerhardt: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 7.
Gerhartz, H.: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 133, S. 397. 1910 u. Bd. 135, S. 104. 1910; Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 17. 1917.
Ginsberg: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69.
Grote, L. R.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 122, S. 223. 1917.
Grüner: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 64, S. 455. 1907.
Hammarsten: Lehrb. d. physiol. Chem. 9. Aufl., S. 720. 1922.
Handowsky: Fortschritte in der Kolloid-Chemie der Eiweißkörper. Dresden 1911.
Hecht, E.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 90. 1920.

Heidenhain: Die Lehre von der Lymphbildung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 49, S. 209.
Heilner, E.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 47, S. 538. 1906 u. Bd. 49, S. 373. 1907.
Heß, O.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 79, S. 128. 1903.
Heubner, O.: Lehrb. d. Kinderheilk. Bd. 2, S. 185. Leipzig 1903 u. 1906.
Heymann: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 90, S. 28. 1920.
Hoeßlin: Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie des NaCl-Stoffwechsels. Habilitationsschr. München 1909; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 103, S. 272. 1911.
Hoffmeister: Münch. med. Wochenschr. S. 225. 1913.
Hofmeister, Franz: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27, S. 395. 1890 u. Bd. 28, S. 210. 1891; Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol. Bd. 18, S. 717. 1914; Ergebn. d. Physiol. Bd. 16, S. 565. 1918.
Hoppe-Seyler: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 9, S. 260. 1856.
Hueck, W.: Münch. med. Wochenschr. Nr. 19, S. 535. 1920.
Hülse, W.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 225, S. 234. 1918 u. Klin. Wochenschr. Bd. 2, S. 63. 1923.
Hutinel: Les maladies des enfants. Tom. 2, p. 688. Paris 1909.
v. Jaksch: Prag. med. Wochenschr. 1911.
Jansen, W. H.: Münch. med. Wochenschr. S. 10 u. 915. 1918.
– Die Ödemkrankheit. Habilitationsschrift. Leipzig 1920.
Jaquet und Svenson: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 41, S. 375.
Jendrassik: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 38, S. 499 u. Bd. 47, S. 226.
Jungmann, P. und Meyer, E.: Verhandl. d. 30. dtsch. Kongr. f. inn. Med. S. 211. 1913; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 73, S. 49. 1913; Verhandl. d. 31. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1914; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 78. 1914.
Jungmann, P.: Münch. med. Wochenschr. 1914; Klin.-therap. Wochenschr. I. Jahrg. 1922.
Jürgens: Berl. klin. Wochenschr. Nr. 9. 1916.
Kahler: Prag. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 7. 1886.
v. Kapff: Deutsche med. Wochenschr. Nr. 14. 1922.
Keller und Weinmann: Zit. nach Volhard: Moor-Staehelins Handb. Bd. 3, S. 1163 u. 1274.
Kestner: Münch. med. Wochenschr. S. 1086. 1919.
Klemensiewicz: Pathologie der Lymphstörung. Krehl-Marchands Handb. Bd. 2, Teil 1, S. 345 ff. 1912.
Knack: Wien. klin. Wochenschr. Nr. 32. 1916.
Knowlton: Americ. Journ. of physiol. Vol. 43, p. 219. 1911.
Kölliker: Mikroskop. Anat. Bd. 2.
Körner: Transsudation im Gebiet der Kapillaren. Neu herausgegeben von Klemensiewicz. Leipzig 1913.
Krasnogorski: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 72, S. 373. 1910.
Kraus: Zeitschr. f. Heilk. Bd. 8, S. 432.
Krehl: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. H. 10, S. 255. 1920.
Kühne: Studien über Protoplasma. Leipzig 1864.
Laewen: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 51, S. 415. 1904.
Lamy, Mayer u. Rathery: Journ. de physiol. et de pathol. gén. Tom. 66, p. 624. 1905.
Landauer: Ung. Arch. Med. Bd. 3. 1895.
Landerer: Gewebsspannung. Leipzig 1884.
Lange: Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 28. 1917.
Lauder, Brunton und Power: Zentralbl. med. Wissensch. 1874.
Lazarus and Barlow: Americ. Journ. of physiol. Vol. 19. 1896.
Lepine: Le Diabète sucré. Paris: Alhanfrère. 1909.
Leschke: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 87, S. 3–4. 1919.
Leube: Pentzolds Handb. Bd. 7, S. 250.
Lewin: Verhandl. d. Berl. dermatol. Vereinig. 10. I. 1895; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 25, S. 735. 1893.
v. Leyden: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 5, S. 273. 1869; Bd. 7, S. 536. 1870.
Leydig: Biol. Zentralbl. Bd. 12, S. 205. 1892.

Lichtwitz: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 65, S. 128.
— und Stromeyer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 116, S. 127.
— und Zachariae: Therap. Monatsh. Bd. 30. Dez. 1916.
Lillie: Americ. Journ. of physiol. Vol. 20, Nr. 1. 1907.
Lipschütz: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 85, S. 359.
Lobenhoffer, W.: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 26, S. 197.
Loeb, A.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 83, S. 452.
Loeb, Jacques: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 99, 102, 118.
Loeper: Mécanisme régulateur de la composition du sang. Paris 1905.
Loewi, O.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 48, S. 410. 1902; Bd. 50, S. 326. 1904; Bd. 53, S. 15. 1905.
— und Jonescu: Zit. nach Meyer-Gottlieb. 4. Aufl., S. 415. 1920.
Loewy, A.: Abderhaldens Arbeitsmethoden. 2. Aufl., Abt. IV, T. 9, H. 2, S. 243. 1922.
— und Gerhartz, H.: Biochem. Zeitschr. Bd. 46. 1912; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 155, S. 231. 1913.
London, E.: Mund- und Magenverdauung. Bd. 3, 2, S. 56.
Luchsinger: Handb. d. Physiol. v. Herrmann. Bd. 5, S. 423. 1883.
Ludwig, C.: Lehrb. d. Physiol. Bd. 2, S. 328. Leipzig 1861.
— und Tomsa: Über den Ursprung der Lymphe. Sitzungsber. d. Akad. Wien, Mathem.-naturw. Kl. Bd. 46.
— — Med. Jahrb. d. Ges. d. Ärzte Wiens. H. 4. 1863.
Lüthje: Diskuss.-Bemerk. in der wissenschaftl. Vereinig. am Krankenhause Frankfurt a. M. v. 2. 5. 08.
Maase und Zondeck: Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 16. 1917.
Mach: Analyse der Empfindungen. Jena 1902.
Magnus: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42, 44 u. 45.
Magnus-Levy: Pathologie des Stoffwechsels, Schilddrüsenerkrankung. Bd. 3, S. 316. 1907; Biochem. Zeitschr. Bd. 24, S. 363. 1910.
Magnus und Schäfer: Americ. Journ. of physiol. Vol. 27, p. 9. 1901—1902.
Meltzer und Auer: Transact. of the Americ. assoc. physiol. Vol. 19, p. 208. 1904.
Meyer, Erich: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 82, S. 1.
— Jahresk. f. ärztl. Fortbild. Märzheft. München 1910.
— Zur Pathologie und Physiologie des Durstes, Schriften d. wissenschaftl. Ges. Straßburg. H. 33. 1918.
— und R. Meyer-Bisch: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137, H. 3—4, S. 229.
Meyer, L. F. und Cohn: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 2, S. 360. 1911.
Meyer-Bisch, Robert: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 134, S. 185. 1920; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 24, S. 381 u. Bd. 25, S. 295 u. 307; Klin.-therapeut. Wochenschr. Bd. 1, S. 1879.
Michaelis und Kramsztyk: Biochem. Zeitschr. Bd. 62, S. 180. 1914.
Michailow: Fol. neuro-biol. Tom. 2. 1909.
Michaud und Schlecht: Jahresk. f. ärztl. Fortbild. München 1913.
Modrakowski: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 98. 1903.
— und Halter: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 20, S. 331. 1819.
v. Monakow: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 122, S. 278 u. Bd. 128, S. 20. 1918.
v. Moraczewski: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 146, S. 426. 1896 u. Bd. 155, S. 11. 1899.
Morawitz, P.: Oppenheimers Handb. d. Biochem. Bd. 4, H. 2, S. 245. 1910.
Müller, L. R.: Dtsch. med. Wochenschr. H. 5. 1920.
Neumann, R. O.: Arch. Hyg. Bd. 36.
Neumark, Käthe: Studien über Diabetes insipidus Inaug.-Diss. München 1910.
Niemeyer: Pathol. u. Therap. 7. Aufl. Bd. 1, S. 399; Bd. 2, S. 24 u. 753. Berlin 1868.
Nobécourt und Vitry: Rev. mense des malad. des enfants. Tom. 22, p. 120. 1904.
Nonnenbruch, W.: Verhandl. d. 33. dtsch. Kongr. f. inn. Med. S. 379. 1921; Münch. med. Wochenschr. S. 1282. 1921; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 136, S. 170; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 91, S. 332; Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 6, 1922; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 29, S. 547. 1922; 34. Kongr. 1922; Klin. Wochenschr. Bd. 1, Nr. 41. 1922.

v. Noorden: Pathologie des Stoffwechsels. Bd. 1, 2. Aufl.
— Die Zuckerkrankheit. Berlin 1917.
— Allgemeine Diätetik. Berlin 1921.
Nothwang, Fr.: Arch. f. Hyg. Bd. 14, S. 272. 1892.
Oehme, C.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 89, S. 301. 1921; Zeitschr. f. d. ges. Med. Bd. 9. 1919; Med. Klinik. Nr. 35. 1919; Klin. Wochenschr. Nr. 2, S. 1. 1923.
— und M.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 127, S. 261. 1918.
Oertel: v. Ziemßens Handb. Bd. 4. 1895; Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 50, S. 293. 1892.
Overton: Verhandl. d. physikal.-med. Ges. Würzburg I. Bd. 36. 1904.
Paeßler und Heineke: Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. S. 99. Meran 1905.
Padtberg: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61, S. 97. 1909.
de Paoli: Delle resecione del rene Perugia 1891.
Pfaundler: Hofmeisters Beitr. Bd. 2, S. 336. 1902.
Pfeiffer, E.: Verhandl. d. 28. dtsch. Kongr. f. inn. Med. S. 506. 1911.
Pissemski: Russky Wratsch S. 385. 1913.
Pohle: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 182, S. 215. 1920.
Pribram: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 76.
Pugliese: Zeitschr. f. Biol. Bd. 54. 1910.
Quincke, H.: Verhandl. d. 9. dtsch. Kongr. f. inn. Med. S. 381. 1892.
— Diskussionsbemerkungen zum Vortrag von W. H. Veil auf dem 30. dtsch. Kongr. f. inn. Med. S. 316. 1913.
Ranke: Tetanus Bd. 2, H. 2.
Ranvier: Techn. Lehrb. d. Histologie. Leipzig 1888.
v. Recklinghausen: Lymphgefäße. Berlin 1862; Handb. d. allgem. Pathol. des Kreislaufs. Stuttgart 1883.
Regnier, A.: Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 18, H. 2. 1916.
Reichardt: Arb. a. d. psych. Klinik in Würzburg. H. 2. 1908.
Reiß, E.: Ergebn. d. inn. Med. Bd. 10, S. 531. 1903; Verhandl. d. 26. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1909.
Richter, P. F.: Zentralbl. f. inn. Med. 1896.
Riva-Rocci und Cavallero: Dtsch. med. Wochenschr. S. 531. 1895.
Roemer: Dtsch. med. Wochenschr. H. 3. 1914.
Rollet: Handb. d. Lehre von den Geweben. Bd. 2 (G. Sticker).
Rumpel: Münch. med. Wochenschr. Nr. 30. 1915; Berl. klin. Wochenschr. Nr. 6. 1916.
Runeberg: Arch. f. klin. Med. Bd. 35, S. 266. 1884.
Saathoff: Münch. med. Wochenschr. S. 2041. 1909.
Sahli: Volkmanns klin. Vortr. Med. N. F. S. 109. 1890.
Sandelowsky: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 96, S. 445.
Schade, H.: Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. Leipzig 1921.
— Physiochemie des Bindegewebes und ihre Bedeutung für die Lymph- und Ödembildung. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1922.
Schäfer u. Herring: Proc. of the roy. soc. of London A. u. B. Vol. 77, p. 571. 1906.
Schiff, H.: Zeitschr. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien, 30. X. 1919; Wien. med. Wochenschr. Nr. 48. 1919.
Schittenhelm und Schlecht: Münch. med. Wochenschr. S. 10 u. 925. 1918.
— — Die Ödemkrankheit. Berlin 1919.
Schlayer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 98, S. 17. 1910; Bd. 101, S. 333. 1911; Bd. 102, S. 311. 1911.
— und Mosenthal: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 111, S. 217. 1913.
Schloß: Jahrb. d. Kinderheilk. Bd. 71, S. 296. 1910.
Schmidt, C.: Zur Charakteristik der epidemischen Cholera. Leipzig 1850.
Schoen, R.: Biochem. Zeitschr. Bd. 128, S. 292.
Schroeder: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 22, S. 39. 1887.
v. Schumacher: Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 77, S. 157. 1901.
Schweninger und Buzzi: Die Fettsucht. Wien und Leipzig 1894.

Schwenkenbecher, A.: Handb. d. allg. Pathol. v. Krehl-Marchand Bd. 2, H. 2, S. 437ff. 1913; Verhandl. d. 25. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1908; Münch. med. Wochenschr. S. 2564. 1909.
— und Inagaki: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 55, S. 203.
— und Spitta: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 56, S. 299. 1907.
Siebeck, R.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 128, S. 175. 1919.
— Beurteilung und Behandlung der Nierenkranken. Tübingen 1920.
Simmonds: Münch. med. Wochenschr. S. 180. 1914.
v. Sobienranski: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 35.
Sozin, Chr.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 78.
Spiegler: Zeitschr. f. Biol. Bd. 41, S. 239.
Spina: Über Resorption und Sekretion. Leipzig 1882.
Spiro, Karl: Hofmeisters Beitr. zur chem. Physiol. Bd. 5, S. 276. 1904.
— und Bruns, J.: Arch. f. exp, Pathol. u. Pharmakol. Bd. 41.
— und Pemsel: Zeitschr. f. physikal. Chemie. Bd. 26, S. 233. 1898.
Spiro, Paul: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 87, S. 189. 1918.
Staehelin: Arch. f. Hyg. Bd. 49, S. 77.
Starling, E. H.: Recent. advances i. the Physiol. of Digestion. Vol. 3, p. 202. 2; Americ. Journ. of physiol. Vol. 14, p. 131. 1893; Vol. 16, p. 224. 1894; Vol. 17. p. 30. 1894; Vol. 25, p. 285; in Schäfers Textbook of Physiol. Vol. 1, p. 292. 1898.
Steinitz und Weigert: Hofmeisters Beitr. Bd. 6, S. 206. 1905.
v. Stejshal: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42, S. 309.
Stern: Lehrb. v. Mering S. 560. 1901.
Straub, W.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 38, S. 566. 1899.
Straub, H., Beckmann, K., Erdt, H. und Mettenleiter, M.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 117, S. 397, 419, 497. 1915.
— — Meyer, Cloth. und Schlagintweit: Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1922.
Strauß, H.: in v. Noordens Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels. Bd. 1; Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 60. 1906.
— Untersuchungen über das Ödem. Berlin 1902.
— Praktische Winke für die kochsalzarme Ernährung.
Strauß, Hermann: Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 1302.
Strubell: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 62, S. 89.
v. Tabora: Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1909; Dtsch. med. Wochenschr. S. 1265. 1910.
Talquist: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 49, S. 180.
Tarchanoff: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 46, S. 53.
Tatuchescu: Zit. nach Schmidts Jahrb. Bd. 11. 1906.
Terray, V.: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 26, S. 346. 1894.
Thevenot: Traitement thyreoidien des nefrites, progr. médical. Nr. 29. 1913.
Tobler: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 73, S. 566. 1911.
Tobler-Bessau: Allgemeine pathologische Physiologie der Ernährung und der Stoffwechsel im Kindesalter. Wiesbaden 1914.
Trendelenburg: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 63, p. 161. 1910.
Tuffier, A.: Experim. s. l. chirurg. des reins 1889.
Tuteur, R.: Zeitschr. f. Biol. Bd. 53, S. 374. 1910.
Veil, W. H.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 112. 1913; Bd. 113. 1914; Bd. 115. 1914; Bd. 119. 1916; Bd. 139, S. 192. 1921; Biochem. Zeitschr. Bd. 91, S. 278. 1918; Dtsch. med. Wochenschr. 1919; Klin. Wochenschr. Bd. 1, S. 2176. 1922; Verhandl. d. 33. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1921; Ergebn. d. inn. Med. Bd. 15, S. 139; Bruns Beitr. z. klin. Chirurg., Festschr. f. Madelung 1917.
— und Spiro, Paul: Münch. med. Wochenschr. S. 1119. 1918; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 87, S. 189.
— — und Bohn: Arch. f. inn. Med. Bd. 139, S. 223.
van der Velden: Berl. klin. Wochenschr. S. 2083. 1913.
Volkmann, A. W.: Ber. d. kgl. sächs. Ges. d. Wissensch. 1874.
Volhard: Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1910.
— Die hämatogenen Nierenkrankheiten in Mohr-Staehelins Handb. Bd. 3, S. 2.

Wahlgren: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61, S. 97. 1909.
Weber: Dtsch. med. Wochenschr. S. 1250. 1906.
Weil, Ad.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 25.
Weil, Alfr.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 97. Inaug.-Diss. Heidelberg 1908.
Weill, Widal und Lemierre: Semaine méd. p. 325. 1911; Bull. de la soc. méd. des hôp. d. Paris et mém. Tom. 28, p. 386 u. 641. 1912.
Wengraf, F.: Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 30, S. 79. 1921.
Widal und Javal: Variations de la chloruration et de l'hydratation de l'organisme sain. Paris 1904.
— und Lemierre: Ergebn. d. inn. Med. Bd. 4.
Wynhausen, O. L. und Elzas, M.: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 26. 1920.
v. Wyß: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 111, S. 493.

Der Wasserwechsel beschäftigte den Arzt und praktischen Kliniker seit längerer Zeit, als er dem Forscher ein Problem war. Die Achtsamkeit auch auf seine Bilanz ist ganz jungen Datums, während die Kenntnis seiner Störungen in Form von pathologischen Wasseransammlungen natürlich uralt ist. Alle anderen klinisch stark hervortretenden Stoffwechselfragen, diejenigen die den N- oder den Kohlehydratstoffwechsel betrafen, waren längst mit wissenschaftlicher Exaktheit durchgearbeitet, ehe der Wasserwechsel auch nur in den Strahlengang der Beobachtung trat. Als einer unserer modernen bekannten Kliniker die Leitung einer der großen deutschen Kliniken übernahm, erregte es beim Pflegepersonal allgemeines Kopfschütteln, als der Urin der Kranken frühmorgens gemessen wurde. Eine Krankenschwester sprach es damals aus, sie sei begierig, ob sie nicht demnächst auch noch den Stuhlgang der Kranken täglich zu wiegen haben würde.

Das verspätet einsetzende Interesse dem Wasserwechsel gegenüber hat seinen Grund, wie schon gesagt, darin, daß die Probleme nicht in ihrem ganzen Umfang gesehen wurden, nicht gesehen werden konnten; sie sind unlöslich verknüpft mit Untersuchungsmethoden physikalischer und physikalisch-chemischer Art, die in enger Beziehung zu der modernen physikalischen Chemie stehen.

Die Vorstellungen, die man sich jahrzehntelang von dem Wesen einer pathologischen Wasseransammlung, des Hydrops, machte, knüpften meist an die Feststellung Bostocks, des Freundes und Mitarbeiters Brights an, die in einer Blutverwässerung, einem Eiweißverlust des Blutes bestand. Bright selbst sagt darüber: „Läßt man den . . . . . vorher geschilderten . . . . Kranken zur Ader in der Absicht, ihm das Unlustgefühl zu nehmen, so zeigt sich oft eine Speckhaut oder das Serum ist milchig und trübe; bei sorgfältiger Analyse wird man häufig einen beträchtlichen Mangel an Eiweiß und bisweilen deutliche Spuren von der Gegenwart des Harnstoffes entdecken." — Diese „hydrämische Krase", „Verarmung des Blutes an Eiweiß" wird sowohl für den kardialen wie den renalen Hydrops verantwortlich gemacht. „In den Kapillaren des Körpers fließt eine Flüssigkeit von geringem Eiweißgehalt; daher kommt es, daß eine abnorm starke Transsudation aus den Kapillaren in die Interstitien der Gewebe stattfindet, und daher kommt es auch, daß von der interstitiellen Flüssigkeit eine abnorm geringe Menge in die Venen zurückkehrt" (Niemeyer). Noch 1901 äußert sich Stern hierüber, daß die hydrämische Blutbeschaffenheit für das nephritische Ödem als allgemeine und alleinige Erklärung

nicht aufrechtzuerhalten und daß die Ursache in Veränderungen der Kapillarwand zu suchen sei.

Wie man sieht, waren es so einfache Vorstellungen, die man sich von der hauptsächlichen Störung des Wasserwechsels machte, daß ein Eingehen auf die ganze, damit im Zusammenhang stehende Frage nicht einmal Bedürfnis war.

Die wesentlichen Anregungen der Frage sind der Pädiatrie und einigen systematischen intern-medizinisch-klinischen Untersuchungsreihen über das Verhältnis des Ödems zu der Blutbeschaffenheit sowie entsprechenden Untersuchungen anderer pathologischer Erscheinungen im Wasserhaushalt zu verdanken, die Fortschritte aber, die hier gezeitigt wurden, der physikalisch-chemischen Schulung, die inzwischen der weite Ausbau dieser Forschungsrichtung ganz von selbst für die Biologie bedeutete. Immerhin, das sei hier vorweggenommen, stehen wir heute erst am Anfang des Erkennens und noch sind die wesentlichen Punkte für uns in Dunkel gehüllt. Keine Wissenschaft ist aber so sehr dazu berufen, hier vorwärts zu dringen, als die interne klinische Medizin. Denn keine andere verfügt über ein solches Maß von Beobachtungen des biologisch Möglichen und Gesetzmäßigen, über so viele Anregungen, die das Problem betreffen, von dem der Theoretiker naturgemäß nichts ahnen kann, als sie. Keine auch hat dasselbe hohe praktische Interesse an der Frage und ihrer weitgehenden Lösung.

A. Die Physiologie des Wasserwechsels beim Menschen.

1. Verteilung des Wassers auf die Organe. Wasserbindung im Organismus und ihre Abhängigkeiten.

Das Verflochtensein der organischen mit der anorganischen Welt in uns verkörpert kein chemisches Produkt im gleichen Maße wie das Wasser. Seine Rolle in der Entwicklungsgeschichte des Einzelindividuums stellt gewissermaßen ein Gleichnis dar für die Entstehung der organischen aus der anorganischen Welt. Die Zahlen des Wassergehaltes des menschlichen Körpers in seinen Entwicklungsstufen erläutern diese These zur Genüge: Im 3. Fötalmonat besitzt der Mensch einen Wassergehalt von 94%, bei der Geburt von 69—66% und im erwachsenen Alter von 58% (Gerhartz). Auf die Organe verteilt beläuft sich von diesen 58% 4,7—9% auf das Blut (bei einem prozentualen Anteil des Blutes am Körpergewicht von 4,9%), 2,3% auf das Fett (etwa 23% vom Körpergewicht), 6,6—11% auf die Haut (6,2% des Körpergewichts), Knochenskelett 9—12,5% (16% des Körpergewichts), 47,74—50,8% auf die Muskulatur (37% des Körpergewichts), 2,7% auf Gehirn und Rückenmark (2,65% des Körpergewichts), 3,2% auf Darm, 2,8% auf Leber, 2,4% auf Lunge, 0,4% auf Milz, 0,6% auf Nieren (gesamte innere Organe von 5% des Körpergewichtes).

Die hier und in Tabelle 1 angeführten Zahlen sind nach den Angaben von Bischoff, A. W. Volkmann, Engel und Albu-Neuberg aufgestellt und stimmen gut mit den von Magnus-Levy an einem 37jährigen Selbstmörder gefundenen überein. Sie seien hier der Übersicht halber angeführt, gelten nur

für den Menschen; für Experimentiertiere sind sie eigens zu ermitteln; bei letzteren kommt ein anderer Anteil der Organe am Körpergewicht in Frage (Ranke und Custor).

Tabelle 1.

Prozentualer Wassergehalt der hauptsächlichen Organe des Menschen und Wasserverteilung auf die einzelnen Organe (58% Wassergehalt des Erwachsenen = 100%).

Organe	Wassergehalt %	Körpergewicht %	Anteil am Wassergehalt %
Blut	77,9—83	4,9	4,7—9
Fett	29,9	23	12,3
Haut	31,9—73,9	6,2	6,6—11
Skelett	22—34	16	9—12,5
Muskeln	73—75,7	37	47,7—50,8
Nervensubstanz	75—82	2,7	2,7
Darm	73,3—77		3,2
Herz	79,2—80,2		2,5
Leber	68,3—79,8		1,8
Lunge	78—79		2,4
Milz	75,8—86		0,4
Nieren	77—83,7		0,6
Rest			11,0

Bei der Betrachtung des Wasserhaushalts des Organismus sollen diese Zahlen keineswegs als wichtigster Faktor figurieren. Sie bedeuten nur so viel, daß dieses oder jenes Organ in seinen spezifischen Elementen, d. h. Zellen, auf den genannten Wassergehalt angewiesen zu sein scheint. Dabei ist bemerkenswert, daß sämtliche inneren Organe mit spezifischer aktiver Tätigkeit — hierzu zählen auch die Muskeln — einen verhältnismäßig hohen Wassergehalt besitzen. Im Gegensatz zu ihnen stehen diejenigen Körpersubstanzen, die mehr nur eine anatomische Bedeutung haben, die Haut als feste Mauer des Staats, das Knochensystem als sein Gerüst, das Fettgewebe als schlummerndes, zwar jederzeit zu mobilisierendes, zunächst aber nur ballastähnliches Depot. Wir werden also nicht etwa folgern dürfen, daß, weil der Wassergehalt der inneren Organe, Nerven und Muskeln, relativ hoch liegt, hier auch größere Depots des Organismus zu vermuten seien. Wir werden eher voraussetzen dürfen, daß die spezifische Tätigkeit dieser Organe auf einen höheren Wassergehalt angewiesen ist. Der niedrige, ja wechselnde Wassergehalt des Integuments und Fettgewebes hingegen ist ein Zeichen für die geringe vitale Bedeutung des Wassers für diese Teile; hier werden Möglichkeiten für eine mehr weniger große Liberalität im Wasserhaushalt liegen.

Die Muskulatur nimmt eine gewisse Sonderstellung, vermutlich infolge ihrer histologischen Struktur ein. In der Tat ist sie ein großer Schwamm, der nach den auf Veranlassung von Magnus angestellten Untersuchungen Engels die Hauptmasse von infundiertem Wasser zu beherbergen in der Lage ist. Infundiert wurden in den genannten Versuchen innerhalb einer Stunde etwa

1200 ccm 0,6—0,9%ige NaCl-Lösung an Hunden von 4,8—8,5 kg Körpergewicht in die V. jugularis; 3 Stunden später Tötung durch Verbluten der Tiere.

Tabelle 2.

Wasserzunahme der einzelnen Organe nach intravenösen Infusionen bei Hunden (nach Engel).

Organe	Normal	Infusion	Differenz
Blut	77,98	79,90	+ 1,92
Haut	63,86	67,73	+ 3,87
Darm	77,89	78,51	+ 0,62
Leber	70,79	73,18	+ 2,39
Niere	77,82	81,05	+ 3,23
Uterus	78,86	80,83	+ 1,92
Muskel	73,53	77,39	+ 3,86
Lunge	78,98	80,71	+ 1,73
Skelett	34,45	33,66	– 0,79
Gehirn	76,25	78,25	+ 2,00

Wie die Tabelle 2 zeigt, nimmt der Wassergehalt aller Organe mit Ausnahme des Skeletts zu; an erster Stelle stehen Haut und Muskulatur, an zweiter Stelle die Niere, während das Blut und die inneren Organe gleichmäßig geringe Zunahme aufweisen.

Die absolute Wasserzunahme berechnet sich in den Versuchen Engels entsprechend der Organmasse folgendermaßen:

Muskulatur	482 g	Blut	11 g
Haut	126 g	Niere	10 g
Leber	21 g	Hirn	8 g
Darm	16 g	Uterus	2 g
Lunge	14 g		

Quantitativ sind also zur Wasseraufnahme nach Infusionen nur Muskulatur und Haut wirklich in Betracht zu ziehen, wobei die Muskulatur über ihren Anteil an der Körpermasse hinaus Wasser zu retinieren imstande ist.

Tabelle 3.

% als Wasserverteilung auf die Organe bei Infusionen (nach Engel).

Organgewicht in % des Körpergewichts	Organe	Wasser-aufnahme in %
42,8	Muskeln	67,89
16,1	Haut	17,75
41,1	Rest	14,36

Einigermaßen entsprechend verhält sich die Muskulatur in Durstversuchen. Auch hier bestreitet sie am Versuchstier (Frosch) erhebliche Teile der Wasserverluste (Versuche von Durig).

Tabelle 4.

Verteilung des Wasserverlustes auf die einzelnen Organe bei durstenden Fröschen, bestimmt nach den spezif. Gewichten der Organe (nach Durig).

Wasserverlust %	Blut	Gastroknemius	Adductor magnus	Herz	Leber	Niere	Hirn	Bemerkungen
0	1,028	1,057	1,057	1,042	1,062	1,037	1,030	Nierenresultat nicht verwertbar, da hier auch Anhäufung harnfähiger Stoffe.
0	1,028	1,057	1,057	1,038	1,065	1,037	1,032	
34,8	1,068	1,085	1,078	1,064	1,078	1,063	1,045	
	0,040	0,028	0,021	0,024	0,015	0,026	0,014	

Speziell ist darauf hinzuweisen, daß die Funktion der Froschmuskulatur dadurch nicht etwa leidet; ihr elektromotorisches Verhalten bleibt unbeeinflußt (Durig).

Auf die geringfügige Wirkung der Wasserentziehung für die Funktion der Muskulatur weist auch W. Straub hin; er fand einen Wasserverlust der Muskulatur um ca. 20%, wenn er Hunde bis zum Eintritt gastrischer Symptome trocken fütterte, sie also dem Durst ohne Hunger aussetzte. Nothwang berichtet von ähnlichen Versuchen, wie sie Straub anstellte, an Tauben, die er mit trockenen Erbsen fütterte, über deutliche anatomische Veränderungen der Muskulatur, die er als auffallend braunrot, mattglänzend und trocken, im übrigen aber gut erhalten schildert.

Alle diese Tierversuche lassen diejenigen Schädigungen der Muskulatur, Wadenkrämpfe und Schmerzen nicht erkennen, die beim Menschen eine so bedeutende Rolle als Ausdruck der Wasserentziehung des Muskels spielen und die beweisen, daß zwar die Muskulatur Wasserverluste weitgehend decken kann, daß aber ihre spezifische Funktion davon doch nicht so ganz unberührt bleibt, wie die Versuche Durigs glauben machen könnten. Die größten Wasserverluste am erwachsenen Menschen sind wohl bei der Cholera asiatica zu verzeichnen; sie können in wenigen Stunden auf 20% des Körpergewichtes ansteigen (Niemeyer), bleiben also hinter denen des Frosches weit zurück, und doch fehlen bei ihnen erhebliche Muskelsymptome niemals.

Man wird gut daran tun, für die Rolle der Muskulatur im Wasserhaushalt von abnormen Bedingungen abzusehen. Immerhin ist es wichtig zu wissen, daß sie nach den Untersuchungen Engels die größte Quellungsbreite besitzt, während die des Blutes und der inneren Organe nur gering ist. Festzuhalten ist aber auch, daß daneben die Haut als unkomplizierteres der Aufgabe der Wasserspeicherung dienendes Organ gelten muß.

Der Wassergehalt des Gesamtorganismus, wie seiner einzelnen Teile ist nicht, wie es nach chemischen Analysen so verführerisch ist anzunehmen, eine Größe an sich, sondern er ist ein Ausdruck für die Beschaffenheit, die Konsistenz des Protoplasmas, ist unlöslich mit dessen hauptsächlichen anderen Bausteinen verbunden und muß es auch immer in unserer Vorstellung sein. Die Mineralien, die Säuren und Basen, die Eiweißkörper, Lipoide und Kohlehydrate des Körpers bilden mit dem Wasser zusammen die protoplasmatische Einheit.

Ihre Unlöslichkeit verdankt diese Einheit ihrer kolloidalen Zusammensetzung. Würde der Organismus ein kristalloides System sein, so könnte von einem Wasserhaushalt nicht die Rede sein. Lösung und fester Körper würden sich schroff gegenüberstehen, zwischen denen es einen Ausgleich nicht gäbe (Bechhold). Haushalt bedeutet Ausgleich und Ausgleich ist die wichtigste biologische Funktion der Kolloide, der diese infolge ihrer Oberflächenentwicklung gerecht werden können. Allein in dem kolloidalen Aufbau liegt ein ganz wesentlicher Regulationsmechanismus für den Wasserhaushalt durch Quellung und Entquellung begründet. Plötzliche Zustandsänderungen schließen sich von selbst aus.

Immerhin ist der kolloidale Aufbau nur die Basis für eine regulatorische Möglichkeit. Alles lebende Protoplasma besitzt sie. Die hohe Differenzierung des höchstentwickelten Säugetierorganismus, des Menschen, bringt es mit sich, daß einerseits auch diese Basis entsprechend der Organdifferenzierung von selbst unendlich differenziert wurde, daß aber übergeordnete aus der Arbeitsteilung hervorgegangene Kräfte hier miteinsetzen.

Die atmosphärischen Einflüsse bedrohen den Wassergehalt der Organismen und damit das Protoplasma selbst stetig. Die Verdunstung, die Abdunstung des Wassers ist die größte Lebensgefahr des Protoplasmas, die Wasserbindung, die Wassererhaltung eines der wichtigsten physiologischen Gesetze im Organismus. Je unabhängiger eine Tierspezies von einem bestimmten Standort geworden ist, um so komplizierter gestaltet sich die Regulation ihres Wasserhaushalts, der mit dieser Unabhängigkeit mannigfachsten Ansprüchen gerecht werden muß. Man vergleiche den Wasserhaushalt des Frosches mit dem des Menschen, um ein Verständnis für diese Dinge zu erhalten. Der Frosch ist gegen Wasserverluste nur wenig geschützt; in wenigen Stunden dunstet er sein Wasser ab, so daß 30% und mehr Gewichtsverlust eintreten. Spielt sich der Gewichtsverlust durch Verdursten allmählich ab, so tritt der Tod schon bei 18% ein, während er akute größere Verluste gut ertragen kann. In einigen Stunden schon ist, auch wenn nur die Pfoten in Wasser getaucht werden, sein Anfangsgewicht annähernd wiedererlangt.

Tabelle 5.

Wasserabgabe beim durstenden Frosche und Wiederaufnahme durch teilweise oder totale Berührung mit Wasser (nach Durig).

Versuch	Gewicht 19. XI. 5^{00}	21. XI. 15. 12	Gewichtsverlust in g	Gewichtszunahme			Bemerkungen
				4^{00} abds.	6^{00} abds.	8^{00} abds.	
1.	114,35	86,60	27,75	91,87	98,66	104,12	Bauch i. Wass.
2.	109,92	82,97	26,95	89,52	94,22	103,62	Pfoten i. Wasser
3.	109,60	80,42	29,18	100,69	107,57	110,24	ganz i. Wasser.

Auch der Wasserhaushalt des Kaninchens ist primitiver. Die Art seines Futters ist von meßbarem Einfluß auf den Flüssigkeitsgehalt seiner Körpersubstanz.

Der Mensch gehört zu den am besten regulierten, d. h. gegen Wasserverluste geschützten, in der Wasserökonomie sparsamsten Organismen. Schon der relativ niedere Wassergehalt seiner Bedeckung ist ein ähnlicher Schutz wie die wasserarme Rinde des Baumes. Während das niedere Tier wie der Frosch weitgehend physikalisch-chemischen Gesetzen folgt, unterliegen diese beim Menschen weit ausgiebigerer Beherrschung und Begrenzung durch eine zentrale Regulation, die natürlich auch beim niederen tierischen Organismus schon angedeutet ist, im hochentwickelten Säugetierorganismus aber zur vollen und umfangreichen Wirkung kommt.

Aber auch am Menschen beobachten wir Entwicklungsstufen noch spärlicher ausgebildeter Regulationen. Der Säugling und das kleine Kind verhalten sich wesentlich labiler als der Erwachsene. Sehen wir aber beim niederen Tier im Vordergrund seine Abhängigkeit von der Verdunstung durch die Haut,

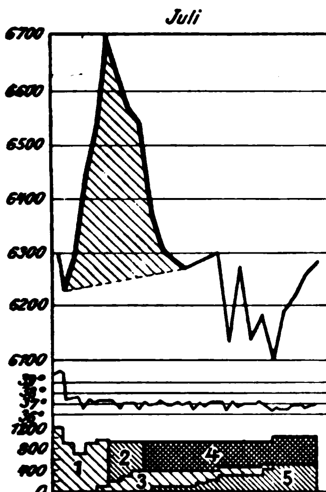


Abb. 1. Flüchtiger Gewichtsanstieg durch Heim-Johnsche Salzlösung (nach Tobler-Bessau).

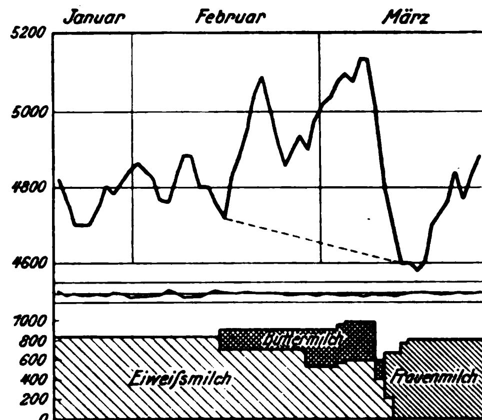


Abb. 2. Scheinanwuchs und Reversion auf Zulage von 1—2 Mahlzeiten präparierter Buttermilch (nach Tobler-Bessau).

so stoßen wir beim Säugetier und Mensch in der Periode seiner ersten Entwicklung auf neue hochwichtige Abhängigkeiten, nämlich einmal vom Mineralbestand, zum anderen vom Nährmaterial.

Änderung der Mineralien bei sonst gleicher Ernährung führen beim Säugling zu Gewichtsanstiegen bzw. Abfällen, die mit Wasserretentionen oder -verlusten identisch sind (s. Abb. 1). Beim Erwachsenen sind derartige Labilitäten nicht mehr zu beobachten, wenigstens nicht mehr in diesem Grade. Ihre Deutung ist, soweit ich die pädiatrische Literatur übersehe, nicht ganz einheitlich. Während zunächst im Sinne Achards und Widals die Beobachtung als Historetention des Salzes mit konsekutiver Wasserbindung aufgefaßt wurde, allerdings schon Hutinel und seine Schüler Nobécourt und Vitry die Rolle des Salzes als eine akzessorische sahen und daran dachten, daß chemische Alterationen der Gewebe den bestimmenden Einfluß ausüben müßten, erkannte Krasnogorski einen obligaten Einfluß des Salzes auf die Wasserretention nicht an; je nach der

sonst zuträglichen Zusammensetzung der Nahrung bleibt nach ihm die Wasserretention aus. Ödeme bilden sich dadurch, daß eine chemische Reizung der Gewebselemente statthat und diese ihr Vermögen, das Wasser kolloidal zu binden, einbüßen. Dadurch kommt es zu Wasseransammlungen außerhalb der Gewebselemente im Zwischengewebe. Nach Schloß sowie L. F. Meyer und Cohn sind nur Na-Salze hydropigen, während K- und Ca-Salze wasserentziehend wirken.

Noch dunkler als die Mineralwirkung auf die Wasserbindung im Organismus erscheint diejenige des Nährmaterials. Bekannt ist der enorme gewichtssteigernde Einfluß der Kohlehydrate. Schon kleine Zucker- oder Mehlmengen können sie auslösen. Es handelt sich hier nicht etwa um einen kalorischen Effekt, sondern ebenfalls um Wasserretentionen. Oft genug folgen solchen Steigerungen der Wasserbindung bei Fortsetzung einseitiger Kohlehydraternährung jähe Abstürze (Reversion, Schloß, Abb. 2).

Fragen wir uns für alle diese Fälle nach dem Wassergehalt der Organe, so weist die Tabelle 6 daraufhin, daß in der Tat die Wasserbindung eine vermehrte ist, und zwar partizipiert daran an erster Stelle die Haut, an zweiter die Muskulatur und an dritter Stelle das Skelett, während die inneren Organe wiederum nur wenig variieren.

Tabelle 6.
Wassergehalt einzelner Organsysteme bei der alimentären Wasserretention (nach Tobler-Bessau).

100 g fettfreie Substanz	Skelett	Muskeln	Haut	innere Organe
normal	64,0	80,4	81,37	86,34
Wasserretention	70,45	87,87	92,52	89,52

Ob Wasserverlust des Säuglingskörpers zu dem Gegenstück der Zusammensetzung der Gewebe, wie sie die Tab. 6 aufweist, führt, steht noch nicht einwandfrei fest. Ein vorwiegend mit Mehlkost ernährtes Kind, das Steinitz und Weigert beobachteten, verlor in den letzten 4 Tagen seines Lebens 1075 g Körpergewicht. Es ergab sich bei ihm ein Wassergehalt von 77,75% gegenüber einer Norm von 81—82%. Bei den hier vorliegenden extremen Bedingungen muß es noch fraglich erscheinen, ob die 1075 g Gewichtsverlust auf Wasser allein bezogen werden können; in diesem Falle wäre die NaCl-Verarmung allerdings eine klassische.

Bei an Atrophie gestorbenen Kindern, deren Exsikkation nach den sichtbaren Turgorveränderungen der Haut, dem Stehenbleiben aufgehobener Hautfalten, dem Schwund des Orbitalturgors usw. besonders hochgradig zu sein scheint, ergaben Wasserbestimmungen der Organe, soweit Zahlen verfügbar sind, trotz größter Gewichtsverluste im ganzen die Organe durchwegs wasserreicher, nach Tobler für die Muskulatur 82,9—85,15% gegenüber 79,12—81,1% entsprechender Normaler. Dieser Befund ist deshalb besonders wichtig, weil er zeigt, daß die schwersten Störungen des Wassergleichgewichtes beim Säugling, wie sie die Atrophie darstellt, mit einer Hydrophilie der Gewebe einhergeht. Hydrophilie schützt nicht vor Wasserverlusten, sondern im Gegenteil, sie ist ihnen förderlich.

Der auf einer frühen Entwicklungsstufe stehende Mensch verhält sich also in seinem Wassergleichgewicht noch stark labil. Sein Regulationsvermögen ist noch unvollkommen, seine Anpassung eine geringe. Die Organe, die später für Störungen im Wasserhaushalt nahezu allein maßgebend sind, sind intakt. Die beobachteten und kurz erwähnten Störungen sind reine Gewebsstörungen. Die Gewebe des Säuglings, die an und für sich wasserreicher sind als die des Erwachsenen, sind zugleich um so hydrophiler. Diese Hydrophilie bedeutet jedoch keineswegs eine Zunahme des Gesamtwassergehaltes des Organismus, die hydrophilen Gewebe sind regulatorisch mit denjenigen des Erwachsenen nicht gleichwertig.

2. Die Wasserbilanz.

Bisher war die Rede vom Wassergehalt der Gewebe, von der kolloidalen Bindung des Wassers, von Einflüssen auf diese Bindung beim Kinde und der größeren Labilität des Wassers im Kindeskörper. Es wäre heute verfrüht, eine deskriptive Darstellung der Verhältnisse beim Erwachsenen zu geben, da das Gesamtbild heute noch zunächst aus einzelnen markanten Punkten konstruiert werden muß; mancherlei Verbindungen fehlen.

a) Die Verhältnisse im ersten Kindesalter.

Wenn wir zunächst dem Ablauf der Verhältnisse nachzugehen trachten und uns fragen, welchen Weg das Wasser z. B. beim Säugling nimmt, der plötzlich seine großen Gewichtsverluste nach anfänglichem Gewichtsanstieg zu verzeichnen hat, so bleibt hierbei nur zu konstatieren, daß Wasseransatz und -verlust beim Säugling, soferne nicht Durchfälle das Bild verändern, vorzugsweise auf Kosten der extrarenalen Wasserausscheidung des Körpers geht. Polyurien, wie man sie vom Erwachsenen kennt, sind für den Säugling in dieser Zeit der Wasserausscheidung nicht bekannt. Die pädiatrische Literatur enthält über diese Fragen kaum greifbare Angaben.

In neuerer Zeit wurde vereinzelt beim Säugling der beim Erwachsenen als Nierenfunktionsprüfung benutzte Wasserversuch herangezogen (Else Aschenheim, F. Wengraf). Es zeigte sich dabei aber, daß größte Schwankungen in der Wasserausscheidung durch die Nieren vorliegen, vor allem im ersten Lebensvierteljahr; hier besteht starke Neigung zu Wasserretention, die noch ausgesprochener wird, sobald die an den Vortagen des Versuchs gereichte Nahrung relativ trocken ist. Es ist aber ein Verdienst Wengrafs, sein Augenmerk auch der Perspiratio insensibilis zugewandt zu haben, und dabei zeigte sich, daß diese je nach der renalen Leistung schwankt und von 17—56% der Wasserausscheidung trägt.

In einigen Versuchen W. H. Veils, die noch vor dem Kriege angestellt wurden und die Frage an jugendlichen Erwachsenen behandelten, schwankt auch hier die extrarenale Wasserausscheidung erheblich, und zwar zwischen 15 und 32%. Die Prozentzahlen beziehen sich dabei nicht auf die zugeführte Wassermenge, sondern auf den Anteil an der durch die Zufuhr ausgelösten Wasserabgabe des Körpers, die im übrigen nur einmal unter 100% renaler Ausscheidung in 4 Stunden (91%), sonst stets überschießend war.

Danach unterscheidet sich der Säugling doch ganz prinzipiell vom Erwachsenen. Viel stärker sind auch bei ihm die Einflüsse der Außentemperatur, der Luftfeuchtigkeit und der psychogenen Faktoren. Gerade bei „alimentärer Intoxikation" fand Wengraf ein Zurückgehen der Ansprechbarkeit der Niere und ein noch stärkeres Hervortreten der Perspiration.

Wir sehen also beim Säugling die Niere ausgesprochen als Exkretionsorgan für Schlacken, weniger ausgesprochen als Regulationsapparat im Wasserhaushalt dienen. Der Wasserhaushalt spielt sich zwischen Geweben, Darm und Haut bzw. Atemluft ab. Er läßt sich nicht im einzelnen verfolgen, weil sich beim wachsenden Säugling, dessen Wachstums- und Vergrößerungstendenz beherrschend ist, nie mit Bestimmtheit sagen läßt, wieviel vom Gewichtsgewinn auf Ansatz vom Körpermaße, also Vermehrung von Protoplasma, wieviel auf größere Durchtränkung mit Wasser, d. h. Wasserretention zu setzen ist. Ohne Frage bedient sich der kindliche Organismus immer der Wasserretention zur Protoplasmabildung; das kindliche Muskelprotoplasma z. B. besteht beim zweimonatlichen Säugling aus über 70% Wasser, sein Herzmuskel aus 80%, sein Blut aus 85% Wasser; ohne Wasserretention ist Körperansatz undenkbar.

Besonderer Erwähnung bedarf die Stellung der Niere beim Säugling und in der Entwicklung des Organismus überhaupt. An und für sich erfüllt sie ihre Aufgabe ähnlich dem Organ des Erwachsenen. Wie dieses vermag sie einen Urin von wechselnder Konzentration zu bilden, sie vermag zu verdünnen und zu konzentrieren. Nach Heubner beträgt die Harnmenge am 1. Tag 17, an den folgenden 2 Tagen 40—50 g, um am 8. Tag bis auf 250 g zu steigen; im 1. Lebenshalbjahr bleibt sie bei 500—600 ccm stehen und beträgt vom 2. bis 4. Jahr ungefähr 700 ccm. Aber wie wir schon sahen, ist ihre Stelle als Regulator des Wasserwechsels eine im wesentlichen negative; für den Wasserbestand scheinen die Nieren weitgehend passiv zu sein.

Die interessanten Fälle von hereditärem Diabetes insipidus sind eine begrüßenswerte Gelegenheit zum Studium dieser Erscheinung (A. Weil sen. und jun.). Keiner der zahlreich angeführten Kranken, bei denen die Erkrankung bis in die Säuglingszeit zurückgeht, ist etwa damit zur Welt gekommen, sondern allmählich macht sich die Polyurie geltend. Das Problem an sich konnte von A. Weil sen., dessen Gedankenreichtum und scharfsichtige, klinische Gedankenrichtung, wie allen seinen Arbeiten, gerade auch dieser eigen ist, seinerzeit entsprechend nicht beachtet werden; aber wir erhalten doch sehr präzise Andeutungen der Tatsachen. Da es sich um eine weite familiäre Verzweigung der Diabetes insipidus-Fälle handelte und die Krankheit des „Wassertrinkens" allen Mitgliedern der Familie geläufig war, so „waren die Eltern in dieser Beziehung achtsamer, als es sonst wohl der Fall war". Wenn die Kinder über 6 Monate alt waren, stellten die Eltern gewöhnlich die Diagnose, ob sie Wassertrinker seien oder nicht. Die nachmaligen Diabetiker waren nämlich bereits in diesem Alter mit der Muttermilch nicht zufrieden, sie waren unruhig, erwachten öfters des Nachts und ließen sich nur beruhigen, wenn man ihnen Wasser reichte. Im 2. Lebensjahr war der nächtliche Durst und das Verhalten des Urins schon sehr auffallend. Die Störung des Wasserwechsels, um die es sich beim Diabetes insipidus handelt, tritt also, wenn sie die Säuglinge befällt — das Material A. Weils

besteht restlos aus Fällen, die „von der Wiege bis zum Grabe" reichen — nicht sofort mit der Geburt in die Erscheinung, sondern entwickelt sich und nimmt im gleichen Schritte zu, wie die Entwicklung der Rolle der Niere als Regulationsorgan im Wasserwechsel einsetzt und fortschreitet.

Zeitlich fällt die Entwicklung ungefähr zusammen mit der Entwicklung der nervösen Versorgung des Nachbarorgans der Niere, der Blase. Um die erwähnte Zeit beginnt sich am Säugling die Empfindung für eine willkürliche Beeinflussung seiner Blasentätigkeit bemerkbar zu machen.

Bekanntlich fehlt zunächst überhaupt der vom Gehirn ausgehende Einfluß auf den „im sympathischen Gebiet sich abspielenden Reflexapparat" (Heubner). Die Verhältnisse von Niere und Blase scheinen sich hier parallel zueinander abzuspielen.

Ein besonders wichtiges Kapitel, das hierzu Beziehungen hat und uns die besprochenen Verhältnisse weiterhin erhellt, ist das der Enuresis. Die Enuresis, die zunächst eine diurna et nocturna ist, schwindet in jedem Fall auf dem Wege über die nocturna allein. Im Schlaf reagiert also der bei Tage bereits tätige und beherrschte nervöse Apparat noch nicht in der präzisen Weise. Bisweilen bleibt dieser Zustand Jahre und unter Umständen bis zu 2 Jahrzehnten bestehen. Untersucht man solche Individuen genau, so macht man — meines Erachtens stets — auch an ihrem renalen Apparate eigenartige Beobachtungen. Ich hatte einmal die Aufgabe, einen jungen Menschen von 15 Jahren, der noch an Enuresis nocturna litt, zu untersuchen und zu beeinflussen. Er war ein Zwilling, unterschied sich aber von dem zugehörigen Bruder durch eine ausgesprochene asthenische Beschaffenheit seines Nervensystems. Der Bruder war nicht Enuretiker, im übrigen aber waren sich die Brüder sehr ähnlich. Die Untersuchung des Enuretikers ergab eine relativ große Harnmenge mit etwas weniger hoher Konzentration; die Verhältnisse lagen aber noch durchaus innerhalb der Norm. Sie veranlaßten mich, ihnen genauer nachzugehen. Der Weg mußte durch die Zwillingsschaft vorgezeichnet sein, und so bat ich die Mutter um die Erlaubnis, den Zwillingsbruder zwecks Beurteilung des Leidenden mitbeobachten zu dürfen. Ich brachte die beiden in Nachbarzimmern der Klinik in Straßburg unter. Beide erhielten auf das Gramm ausgeglichene Nahrung. Die Urinausscheidung war dadurch gekennzeichnet, daß der Enuretiker an Flüssigkeit im Urin ca. 20% mehr aufwies bei niedererem spezifischem Gewicht und Gefrierpunkt, daß aber die Gesamtausscheidung an festen Körpern stabil war. Salzzulagen beantwortete der Enuretiker mit starker Polyurie, während der Zwillingsbruder nur geringfügige Harnvermehrung zeigte. Die Mehrausfuhr des Urins gegenüber dem Zwillungsbruder bewerkstelligte der Enuretiker bei Nacht.

Auf den ersten Blick könnte man sich täuschen lassen und vermuten, daß die Enurese Folge einer nächtlichen Polyurie sei. Diese Auffassung scheint mir aber abgelehnt werden zu müssen; denn es wäre kein Grund vorhanden anzunehmen, daß eine raschere und stärkere Blasenfüllung infolge der Polyurie mit weniger ausgesprochenem Harndrang verbunden wäre. Vielmehr scheint mir auch hier eine parallele Störung auf nervösem Gebiet vorzuliegen, wie sie oben bereits besprochen wurde.

Das Zusammentreffen von Enurese mit Polyurie geht aus folgendem, von mir lange Zeit beobachteten, auch im übrigen für unsere ganze Betrachtung wichtigen Beispiel schlagend hervor: Ein Knabe, der von seiner 7. Lebenswoche an mit großer Regelmäßigkeit etwa alle 6 Wochen an einem mit Schwellung im Retropharyngealraum einhergehenden, sonst fieberlosen und unspezifischen Schnupfen litt, ließ deutlich eine begleitende nächtliche Polyurie zur Zeit des Einsetzens des Schnupfens erkennen. Die Enuresis diurna hörte bei ihm etwa mit 12 Monaten auf. Die Enuresis nocturna war jedesmal zur Zeit der Polyurie besonders schwer, nicht nur quantitativ, sondern jeder Versuch in diesen Zeiten durch Abhalten des Kindes zu einem Resultat zu kommen, schlug fehl; oft, auch wenn eine halbe Stunde zuvor abgehalten worden war, trat Enurese ein. Andere Infektionen hatten dasselbe Resultat. So machte er mit $2^3/_4$ Jahren einen Abdominaltyphus durch, in dessen erstem Stadium eine immense Enuresis nocturna mit Polyurie bzw. Pollakisurie und Polyurie mit Enuresis nocturna in die Erscheinung trat. Diese Vorgänge wiederholten sich bis ins Alter von $3^1/_2$ Jahren und jetzt schwanden gleichzeitig die Enurese mit der durch Infektion aller Art bedingten Polyurie. Festigung der Regulation in der Niere mit Herstellung der letzten präzisen Hemmung auf den Reflexvorgang in der Blase durch den Willen ging also auch hier Hand in Hand.

Dieses interessante und praktisch so wichtige Thema ließe sich in den Mittelpunkt einer Bearbeitung stellen. Vor allem wäre es wünschenswert von pädiatrischer Seite umfangreiches Beobachtungsmaterial über diese Parallelen mitgeteilt zu sehen. Wesentlich für die Betrachtung des Wasserhaushaltes ist es zu beobachten, daß in den ersten Monaten des Lebens dieser den Zellen und Geweben weitergehend selbst überlassen ist als später und daß etwa vom 2. halben Jahre ab eine Regulation unter bedeutender Beteiligung der Niere statthat, die zumeist mit der Regulation der Blasenfunktion ihre wesentliche Fertigentwicklung zu erreichen scheint, also etwa im 3. Lebensjahre.

b) Die Verhältnisse beim Erwachsenen.

Beim Erwachsenen sehen wir unter allen Umständen ein ausgesprocheneres Wassergleichgewicht herrschen als beim Kinde. Die Konstanz des Körpergewichtes ist in erster Linie eine Funktion der Wasserregulation, des Wassergleichgewichtes. Wenn nicht nach irgendeiner Richtung extreme Bedingungen gewählt werden, so laufen Irrtümer hier nicht unter, und es ist dabei gleichgültig, ob der Körper kohlehydrat-, salzreich oder -arm ernährt wird.

Extreme Bedingungen entstehen aber unter physiologischen Zuständen in diätetischer Beziehung, wenn grundsätzliche Änderungen im Salz — insbesondere im Kochsalzgehalt der Nahrung — sei es völlige Karenz, sei es Überbelastung, vorgenommen werden. Sobald dann die Einstellung des Körpers auf die betreffende Kost erfolgt ist, herrscht wiederum Körpergewichtskonstanz, entsprechend einem normalen geregelten Wasserhaushalt.

Beim Übergang von kochsalzreicher zu kochsalzarmer, im übrigen aber unveränderter Kost beobachtete ich innerhalb 48 Stunden einen Körpergewichtssturz von 64,8 auf 62,3 kg; auf dem niedrigeren Niveau blieb das Körpergewicht so lange stehen, als das kochsalzarme Regime andauerte, am Tag der Rückkehr

zur gewöhnlich gesalzenen Kost schnellte es wieder auf 64 kg in die Höhe. Bei derartigen Körpergewichtsschwankungen handelt es sich so gut wie ausschließlich um Wasserschwankungen, und man wird die richtige Deutung für die genannte Wasserbewegung finden, wenn man sich an die Beeinflussung der Gewebe am Säugling erinnert und von einer stärkeren Wasserbindung der Gewebe durch den gewöhnlichen Kochsalzgehalt der Nahrung des Kulturmenschen im Gegensatz zu einer verminderten Wasserbindung der Gewebe bei der kochsalzarmen Nahrung spricht. Ähnliche Beobachtungen wie die oben erwähnte machten schon Widal und Javal, die Körpergewichtsverluste bis zu 1800 g in 48 Stunden sahen, nach ihnen Grüner und angedeutet auch Tuteur.

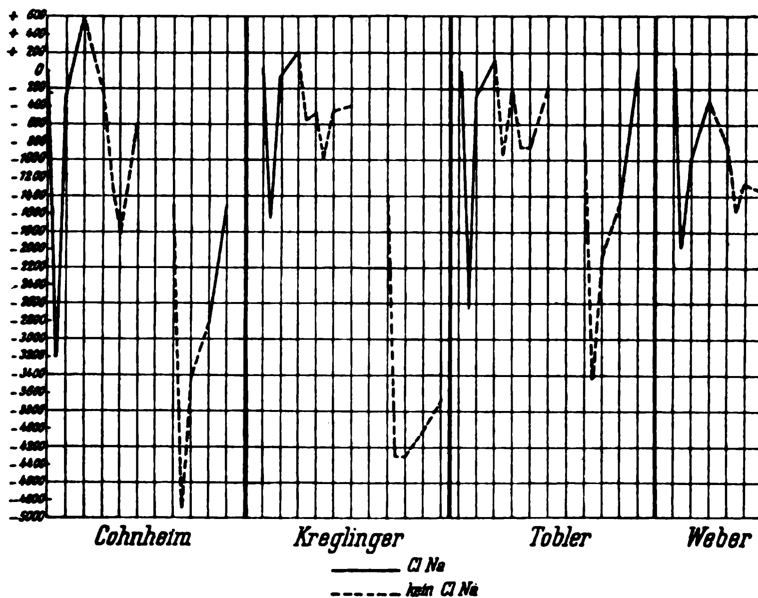


Abb. 3. Körpergewichts-Wasserbilanz-Kurven von Bergsteigern im Zustand der Wasserverluste und ihrer Reparation bei kochsalznormaler und kochsalzfreier Ernährung.

Über die Beziehungen von Wasserbindung im Gewebe des Erwachsenen zum Kochsalzgehalt verdanken wir O. Cohnheim, G. Kreglinger, L. Tobler und O. H. Weber bemerkenswerte Studien, die gelegentlich einer Studienreise ins Hochgebirge gemacht und im Monte-Rosa-Laboratorium analysiert wurden; ihr Wert ist dadurch erhöht, daß diese Versuche von bestem physiologischen und klinischen Forschern als Selbstversuche angestellt wurden und daß die Analysen von deren eigener Hand, selbst wo es sich „nur“ um Sahlische Hämoglobinbestimmung handelte, mit aller wünschenswerten wissenschaftlichen Präzision und tunlich immer mit Vergleichapparaten ausgeführt wurden.

Schon 1909 hatten Cohnheim und Kreglinger beobachtet, daß durch sehr starkes Schwitzen ein solcher Chlorverlust herbeigeführt werden kann, daß es in den folgenden Tagen zu einer starken Chlorretention kommen muß, um die erschöpften Vorräte wieder aufzufüllen und daß die Chlorvorräte des Körpers durch starkes Schwitzen so weit erschöpft werden können, daß die

Salzsäuresekretion im Magen leidet. Nunmehr (1911) wiesen sie nach, daß wenn die genannte Chlorretention durch Kochsalzkarenz in der Nahrung erschwert wird, das durch die Wasserverluste beim starken Schwitzen herabgesetzte Körpergewicht nicht ebenso ausgeglichen werden kann wie bei kochsalznormaler Ernährung. Die sehr anschaulichen Unterschiede ergeben sich aus den der genannten Arbeit entstammenden Kurven der einzelnen Versuchspersonen (Abb. 3). Sie enthalten die Gewichtsverluste durch anstrengende Bergbesteigungen und -gewinne durch Ruhe graphisch dargestellt, zeigen ihren raschen Ausgleich, ja sogar Überkompensation in der Ruhe vermutlich durch Muskelansatz nach der Muskeltätigkeit, sofern kochsalzarme Nahrung genommen wird (ausgezogene Linien) und die Unmöglichkeit des normalen Ausgleichs bei kochsalzarmer Kost (gestrichelte Linien). Wasserzufuhr und Nahrungsaufnahme blieben in diesen Versuchen immer unbeschränkt.

Auch bei Chlorarmut der Kost wird Nahrungswasser zum Ansatz benutzt, aber das Verhältnis ist doch, wie die Kurven ergeben, ein ganz verschiedenes. Immerhin ist auch erstere Feststellung wie der Versuch an und für sich von großer Bedeutung.

Zunächst ist dargetan, was auch schon die Beobachtung von Widal und anderen ergeben hat, daß für die Wasserbindung im Körper immer das Kochsalz mit maßgebend ist. Tobler nennt diesen Teil des Wasserbestandes des Organismus, der zusammen mit einer bestimmten Salzmenge zum Ansatz oder Verlust kommt, das Reduktionswasser; die hierbei in Frage kommende Kochsalzmenge, von der gelegentlich der intermediären Wasserverschiebung nach die Rede sein wird, wurde von W. H. Veil als zirkulierendes Kochsalz, der Kochsalzwasserüberschuß im Blute als Kochsalzplethora gekennzeichnet. Diejenige Menge Wassers, die unter Eindickung, d. h. Konzentration der Körpersubstanz und unabhängig vom Salz verloren geht oder zum Ansatz kommt, nennt Tobler das Konzentrationswasser.

Die Versuche der vier Autoren zeigen, daß die von Tobler an Tieren und Säuglingen gefundenen und in den Begriffen von Reduktions- und Konzentrationswasser niedergelegten Tatsachen auch für den Erwachsenen Geltung haben.

Noch einer dritten extremen Bedingung muß hier gedacht werden: Findet ein Abbau von Körpersubstanz in umfangreicherem Maße statt, so sind auch die Wasserverluste des Organismus größere. Es ist das durchaus natürlich, wenn wir uns des hohen Wassergehaltes aller Körpergewebe erinnern. Tobler nennt diese Wassermenge das Destruktionswasser. Schwere Ernährungsstörungen beim Säugling, wie sie beispielsweise auf Grund von Ernährung mit Vollmilch beobachtet sind, und dann nach anfänglichen Körpergewichtssteigerungen zur Abnahme und Atrophie führen können, gehen mit großen Wasserverlusten einher. Trotz gleichzeitig bestehender Durchfälle kann man solche Kinder dauernd naß finden. Die Abgänge des Destruktionswassers durch den Urin waren es wohl auch, die die Polyurie als allgemeine Erscheinung des Volkes während der letzten Kriegsjahre bedingen (vgl. S. 674 u. 759).

Die Erhaltung des Gleichgewichtes im Wasserhaushalt unter den gewöhnlichen physiologischen Verhältnissen beruht auf einem recht komplizierten ineinandergreifenden Regulationsmechanismus. Die soeben hervorgehobenen Momente für Wasserverluste und -gewinne (Reduktions-, Konzentrations-, Destruktionswasser Toblers) haben ihren Angriffspunkt in der Geweben selbst

und gehen unter der Direktion dieser Regulatoren vor sich. Die Erhaltung des Wassergleichgewichts unter durchschnittlichen Verhältnissen läßt diesen Regulationsmechanismus im einzelnen erkennen. Seine Tätigkeit wird am besten an einer normalen Wasserbilanz studiert; es geht aus einer solchen hervor, welche Momente hierbei in Betracht zu ziehen sind.

Wie bei allen anderen Stoffwechselvorgängen, so muß auch im Wasserwechsel mit einer endogenen Quote gerechnet werden, die dann in die Erscheinung tritt, wenn der Organismus ohne äußere Zufuhr bleibt. Beim Hungern wird ununterbrochen Wasser abgegeben. Der dabei eintretende Wasserverlust wird aber im großen ganzen durch das Einschmelzen der Gewebe überhaupt gedeckt, so daß der Hungerzustand nicht mit Durst verbunden ist (Hammarsten). Auch hier herrscht also bereits ein ungefährer Gleichgewichtszustand. Das in den Geweben freiwerdende Wasser scheint auszureichen, um den an und für sich immer wirksamen Wasserverlust zu decken.

Die Haut stellt einen hochwichtigen Schutz gegen Wasserverluste dar; dieser ist aber nicht absolut, sondern ebenso wie immer Wärme abgegeben wird, so dunstet gleichzeitig auch immer Wasser ab. Noch unbedingter ist der Wasserverlust durch die Lungen, da die ausgeatmete Luft mit Wasserdampf gesättigt ist. Und endlich muß die Nierenarbeit zu Wasserverlust führen; denn über eine bestimmte Konzentration hinaus vermag die Nierenleistung nicht zu gehen; die aus dem Hungerstoffwechsel entstammenden Schlacken des Eiweißes und der Mineralien verlassen mittels des Vehikels Wasser die Nierenzellen. Alle diese Wasserverluste deckt ungefähr der Wassergehalt der eingeschmolzenen Gewebe. Dazu kommt nun aber noch ein zweites, nämlich diejenige Wassermenge, die erst chemisch bei den Verbrennungsprozessen im Organismus gebildet wird, das Oxydationswasser. Wie beträchtlich sein Anteil an den hier erörterten Fragen ist, geht aus folgender Berechnung hervor:

110 g Fett mit 11,9 g H bilden 107,1 g H_2O (100 Kalorien Fett = 11,3 g H_2O.)
100 g Stärke mit 6,78 g H bilden 55,5 g H_2O (100 Kalorien Stärke = 13,3 g H_2O.)
100 g Eiweiß mit 4,59 g H bilden 41,3 g H_2O (100 Kalorien Eiweiß = 9,3 g H_2O) (A. Loewy).

Auf 100 Kalorien einer gemischten Kost kann man also ungefähr 12 g Oxydationswasser rechnen.

Eine ungefähre Vorstellung von dem Wasserhaushalt im nüchternen Zustand einer gesunden zu Bett liegenden Versuchsperson gibt der folgende Versuch. Letzte Nahrungs- (einschließlich Getränke-) Zufuhr 8 Uhr abends. Körpergewicht früh nüchtern 5 Uhr: 74,200, 6 Uhr: 74,100, 7 Uhr: 74,00, 9 Uhr: 73,800 g, innerhalb der 4 Stunden also ein Gewichtsverlust von 400 g. Im Laufe dieser Zeit werden 250 g Urin, kein Stuhl entleert. Wir sind berechtigt, den Körpergewichtsverlust in solchen Fällen schätzungsweise im wesentlichen auf Wasser zu beziehen. Tun wir das, so ergibt sich, daß von den 400 g Wasser ca. 250 ccm renal und 150 ccm extrarenal ausgeschieden werden. Der genannte Verlust ist relativ groß. Im allgemeinen beträgt er in 4 Stunden 200—250 g, wovon etwa 36% auf extrarenalem Wege den Körper verlassen. Es entspricht dies dem größten Teil des sogenannten insensiblen Gewichtsverlustes, in 24 Stunden würde der Verlust an Wasser im ganzen 1200—1500 g (Maximum 2400 g) betragen mit maximalem insensiblem Verlust von 870 g.

Diese Beobachtungen, die einer Versuchsreihe von W. H. Veil entstammen, sind deshalb für unsere Vorstellungen von Wichtigkeit, weil sie uns einen Überblick über die Verteilung der Wasserausscheidung des Organismus verschaffen, ohne daß besondere Einwirkungen statthaben. Insensible Perspiration, zusammengesetzt aus dem Wasserverlust durch Lunge und Haut und renale Ausscheidung bedingen die Wasserverluste.

Durch die Nahrungsaufnahme werden die endogenen Wasserverluste gedeckt. Bei ihrer Zufuhr gestalten sich nun die Verhältnisse so, wie das der Abhandlung von Loewy entnommene Beispiel ergibt:

A. Wasseraufnahme und -bildung.

Gewicht der aufgenommenen Nahrung 2436 g, Wassergehalt 2071 g.

Die resorbierte Nahrung (abzüglich Kot) bestand aus: 89,7 g Eiweiß, 139,1 g Fett, 203,4 g Kohlehydrate und 16,1 g Alkohol, Kaloriengehalt 2615.

Hiernach würden nach der obigen Aufstellung eine Wasserbildung (Oxydationswasser) von 320 g anzunehmen sein; sie berechnet sich folgendermaßen:

Eiweiß . . . $89{,}7 \times \frac{41{,}3}{100} = 36{,}97$ g Oxydationswasser.

Fett . . . . $139{,}1 \times \frac{107{,}1}{100} = 148{,}74$ g Oxydationswasser.

Kohlehydrate $203{,}4 \times \frac{55{,}50}{100} = 112{,}89$ g Oxydationswasser.

Alkohol . . . $16{,}1 \times \frac{117{,}4}{100} = 18{,}74$ g Oxydationswasser.

320,34 g Oxydationswasser.

Die Wassermenge, mit der verfügbar zu rechnen ist, beträgt also 2071 + 320 = 2391 g. Summe der Einfuhr 2391 g Wasser.

B. Wasserausfuhr.

Der in den 24 Stunden entleerte Harn betrug 840 ccm mit 820 g Wasser.
„ „ „ 24 „ „ Kot betrug 80 g mit 65 g Wasser.
Wasserausfuhr 885 g Wasser.

Der insensible Gewichtsverlust betrug 1886 g.

Körpergewicht zu Beginn des 24stünd. Versuchs:	60,670 kg.
„ am Schluß „ „ „	60,290 kg.
Also 1. Körpergewichtsabnahme	0,380 kg.
2. Nahrungsgewicht	2,436 kg.
	2,816 kg.
3. Harn- und Kotgewicht	0,930 kg.
	1,886 kg.

Summe der Ausfuhr . . . . 2771 g.

Bilanz . . . . 2771 g Ausfuhr
2391 g Zufuhr
Defizit: 380 g (was dem Defizit am Körpergewicht direkt entspricht).

Der insensible Verlust ist im erwähnten Beispiel Loewys besonders groß, die renale Ausfuhr klein. Aber im Prinzip zeigt das Beispiel die Verteilung der Wasserbilanz aufs beste. Die auf den Kot entfallende Quote ist leicht zu vernachlässigen, sofern nicht Durchfall besteht.

Die Wasserverteilung ist freilich nicht ganz unabhängig vom Salzgehalt der Nahrung; gemeint sind hier nicht die oben bereits erwähnten Bilanzstörungen, wie wir sie seit Widal beim Wechsel des Kochsalzgehalts der Nahrung kennen, sondern speziell Veränderungen in der Verteilung des ausgeführten Wassers; ganz speziell schwankt der Wassergehalt des Kotes; er ist bei kochsalzarmer Nahrung wasserreicher als bei kochsalzreicher bzw. normaler Nahrung. Diese Tatsache belegen die ausgezeichneten Versuche Tuteurs in instruktiver Weise (s. Tabelle 8). Der Mittelwert bei kochsalznormaler Kost (16,8 g NaCl pro Tag) betrug 89 g Wasser und 0,06 g Chlor für den Kot pro Tag, bei kochsalzarmer Nahrung aber (4,8 g Kochsalz), 226 g Wasser und 0,12 g Chlor pro Tag, ohne daß Durchfälle bestanden hätten. Die Versuche Tuteurs seien ihrer Bedeutung halber hier angeführt; sie erläutern am besten das bisher Gesagte.

Vorauszuschicken ist, daß die Versuchskost Tuteurs, die er selbst bereitete, immer gleichmäßig zusammengesetzt war und nur der Kochsalzgehalt variierte. Ihre Zusammensetzung war die folgende.

Tabelle 7.

Tägliche Versuchskost Tuteurs in ihrer wesentlichen Zusammensetzung.

Nahrungsmittel	g	Eiweiß g	Fett g	Kohlehydrat g	Kalor. g	N_2O g	NaCl g
Milch (spez. Gew. 1034)	2065	66	71	90	1300	1746	3,58
Zwiebäcke	300	26	3	225	1065	40	0,61
Sanatogen Hygiama v. Houtens Kakao etc.	150	66	19	46	637	10	0,61
Ringäpfel	100	1	1	60	258	25	0,032
Rohrzucker	40	—	—	40	160	—	—
Wasser	850	—	—	—	—	860	0,016
Summe	3515	159	94	461	3411	2680	4,848

Die Versuchsresultate selber ergeben sich aus der folgenden Tabelle 8, zu der zu bemerken ist, daß die Kolonne für den unmerklichen Gewichtsverlust rechnerisch aufgestellt ist. Der unmerkliche Gewichtsverlust ergibt sich nämlich aus der Gesamturinausfuhr (Wasser im Urin + seine festen Bestandteile), der Gesamtnahrungszufuhr und der Differenz der Körpergewichte des vorhergehenden Tages und des mit der Aufzeichnung der Urinmenge identischen Tages.

Will man in den Tuteurschen Versuchen eine Gesamtwasserbilanz aufstellen, so kann man auch so verfahren, daß man das gesamte zur Verfügung stehende Wasser (Nahrungswasser + Oxydationswasser) einschließlich der Körpergewichtsdifferenz, die größtenteils auf Wasser zu veranschlagen ist, zusammenrechnet und davon die Ausfuhr im Urin abzieht; man erhält dann die

extrarenale Wasserausscheidung direkt, die kleiner ist als der insensible Gewichtsverlust. Sie würde beispielsweise beim Übergang von der kochsalznormalen zur kochsalzarmen Periode betragen: 2680 + 422 + 650 (Körpergewichtsdifferenz = 3752 g H_2O — 2390 [Harn + Kot] = 1362 g); am 27. 3. 2680 + 422 = 3102 — 1752 = 1350 g; am 28. 3. 2680 + 422 + 500 = 3602 — 2080 = 1522; am 29. 3. 2680 + 422 — (!) 600 = 2502 — 1293 = 1209 g.

Tabelle 8.
Wasser- und Chlorbilanz bei kochsalznormaler und -armer Kost (nach Tuteur).

Dat.	Körpergewicht	H_2O-Ausscheidung		Cl-Ausscheidung		Unmerkl. Gew.-Verl.	Feste Bestandteile		NaCl-Einfuhr g	H_2O-Einfuhr g	O_2-Wasser bei 34° C	Ges.-Nahrungsziff. in g
		Harn	Kot	Harn	Kot		Harn	Kot				
20. 3.	67,300	1719	55	11,07	0,04	1479	87	37	16,8 = 10,32 Cl	2680	422	3515
21. 3.	60,960	1886	43	10,38	0,08	1799	93	46	,,	—	—	—
22. 3.	66,890	1493	99	8,14	0,05	1860	81	64	,,	—	—	—
23. 3.	66,820	1618	103	9,02	0,10	1721	88	68	,,	—	—	—
24. 3.	67,020	1588	144	9,05	0,04	1419	90	86	,,	—	—	—
25. 3.	66,370	2061	329	5,85	0,22	1529	84	162	4,84 = 3,02 Cl	—	—	—
26. 3.	66,130	1752	309	3,00	0,13	1535	66	93	,,	—	—	—
27. 3.	60,130	1412	340	2,15	0,14	1586	66	111	,,	—	—	—
28. 3.	65,630	1794	286	2,36	0,10	1815	62	58	,,	—	—	—
29. 3.	66,230	1092	201	2,04	0,05	1514	65	43	,,	—	—	—
Mittelwerte I. Periode		1661	89	9,53	0,06	1655	88	60	NaCl normal			
,, II. Periode		1622	293	3,08	0,13	1596	69	93,4	NaCl anormal			

Naturgemäß steht die so berechnete extrarenale Wasserabgabe in Parallele zum insensiblen Gewichtsverlust, der aber die anderen Verluste des Körpers neben dem Wasser mit in sich begreift. Es besteht also ein äußerst gesetzmäßiges Verhalten der Ausscheidung des Wassers durch seine verschiedenen Pforten. Im allgemeinen steht die Ausscheidung des Wassers durch den Urin an erster, gelegentlich auch an zweiter Stelle. Bei manchen Menschen ist letzteres fast gesetzmäßig der Fall, bei wieder anderen ist der bevorzugte Weg die Niere. Die Wasserausscheidung durch den Kot ist ganz geringfügig, sofern die Ernährung kochsalznormal ist., Die extrarenale Ausscheidung streitet mit der renalen ungefähr um den Vorrang.

Die Ungleichartigkeit der Verteilung der Wasserausfuhr auf die verschiedenen möglichen Wege zur Bilanzierung des Wasserhaushalts geht aus Parallelversuchen eines konstitutionellen sehr verschieden, konditionell (d. h. in bezug auf Ernährung und Lebensweise) völlig angepaßten Ehepaars hervor, wie sie die Arbeit von A. Regnier aufweist. Wir erhalten aus ihr einen guten Überblick über die Anpassungsfähigkeit des Regulationsmechanismus für den Wasserhaushalt, da Regnier eine Anzahl Versuche mit besonders schwierigen Bedingungen für die Wasserregulation anstellte.

Eine Übersicht hierüber ergeben die folgenden Tabellen; den Berechnungen, die ihnen zugrunde liegen, kommt nicht derselbe absolute Wert zu, wie den nach den Versuchen Tuteurs angestellten; so fehlt z. B. die von Tuteur durchgeführte quantitative Bestimmung des Kots; das Urinwasser wurde nicht wie bei Tuteur nur bezüglich seines Wassergehaltes, sondern in seiner Gesamtmenge in Anrechnung gebracht. Dementsprechend müßten noch kleine Korrekturen eingefügt werden, die sich jedoch erübrigen, weil die relativen Verhältnisse das Wesentliche dartun.

Tabelle 9.

Wasserbilanz bei gleichbleibender und eintägig stark vermehrter Wasser-, bei gleichbleibender Salz- und Kalorienzufuhr an zwei verschiedenen, konditionell gleichartigen Menschen (nach A. Regnier).

Datum	Versuchsperson A			Versuchsperson B			Einfuhr		Oxydations-Wasser
	Körper-Gewicht	H_2O-Ausfuhr		Körper-Gewicht	H_2O-Ausfuhr				
		Harn	extra-renal		Harn	extra-renal	H_2O	Kalorien	
16. 11.	83,650	1150	1410	48,700	1900	760	2550	3000	360
	{+ 350			{+ 250					
17. 11.	84,000	1650	810	48,950	1350	1160	,,	,,	,,
	{+ 450			{+ 400					
18. 11.	84,450	3100	2410	49,350	3400	1860	bei A	,,	,,
							5550		
	{+ 400			{— 350			bei B		
							4550	,,	,,
19. 11.	84,850	1550	2060	49,000	1350	1360	2550	,,	,,
	{— 700			{+ 200					
20. 11.	84,150	1350	1810	49,200	1500	1410	2550	,,	,,
	{— 250			{± 0					
21. 11.	83,900	1050	1510	49,200	1300	1410	2550	,,	,,
	{+ 300								
22. 11.	84,200	1450	—	—	—	—	—	—	—

Die schwächer konstituierte Frau in geringerem Ernährungszustand (Versuchsperson B) zeigt durchwegs eine niederere extrarenale Wasserabgabe gegenüber dem viel kräftigeren Mann (Versuchsperson A). Die Wasserzulage löst bei letzterem eine Bilanzstörung aus, die 48 Stunden lang anhält; zuerst folgt ihr eine parallel gehende renale und extrarenale, im ganzen aber doch ungenügende Steigerung der Wasserausfuhr; bei der Frau eine Störung von nur 24stündiger Dauer; sie beseitigt die Wasserzulage sofort.

Die starke Kochsalzbelastung in der Tabelle 10 mobilisiert bei A eine große Wassermenge seines Körpers (1750); renal und extrarenal hält eine gewisse, aber unbedeutende Vermehrung der Wasserausscheidung gleichen Schritt.

Offenbar reichen die Wasserdepots bei B dazu nicht aus. Sie bringt nur 900 g aus ihren Wasserdepots auf. Der Unterschied bei beiden Personen steht im Verhältnis zu den beiderseitigen Körpergewichten, die stark voneinander abweichen. Extrarenal spricht B kaum an. Der geringeren Wassermobilisierung entsprechend bleibt reichlich Kochsalz in ihrem Körper zurück; die

Bilanzstörungen halten wohl deshalb bis zum Ende der Beobachtung an im Gegensatz zu A, der sofort wieder ins Gleichgewicht kommt.

Tabelle 10.

Wasserbilanz bei gleichbleibender, am Kochsalzbelastungstag verminderter Wasser- und gleichbleibender Kalorien-, eintägig vermehrter Salzzufuhr an zwei verschiedenen Versuchspersonen.

Datum	Versuchsperson A (♂)			Versuchsperson B (♀)			H_2O-Einfuhr	Kalorien	Oxydat.-wasser	NaCl-Einfuhr u. Ausfuhr
	Körpergewicht	H_2O-Ausfuhr		Körpergewicht	H_2O-Ausfuhr					
		renal	intrarenal		renal	intrarenal				
21. 11.	83,900	1050	1510	49,200	1300	—	2550	3000	360	16
	+ 300			— 50						B 13, A 13
22. 11.	89,200	1450	2010	49,150	2150	1060	2550	„	„	16
	— 550			— 300						B 17, A 21
23. 11.	83,750	1150	1310	48,850	1300	910	2550	„	„	16
	+ 450			+ 250						B 12, A 14
24. 11.	**84,200**	**1800**	1560	49,100	1400	1110	1250	„	„	36
	— 1750			— 900						B 25, A 34
25. 11.	**82,450**	1000	1160	48,200	900	1010	2550	„	„	16
	+ 750			+ 1000						B 15,5 A 12
26. 11.	83,200	1000	1960	49,200	900	1720	2550	„	„	16
	— 50			+ 300						B 19,7, A 16
27. 11.	83,150	1100	1960	49,500	1500	—	2550	„	„	16
	— 150									B 17, A 16,5

Man könnte natürlich derlei Versuche in beliebiger Weise variieren; sie wurden hier lediglich angeführt und demonstriert, um zu zeigen, in welcher Weise die physiologischen Varianten für die renale und extrarenale Ausscheidung liegen.

Die Bedingungen, von denen diese Varianten abhängen, sind ersichtliche; jedenfalls spielt dabei die gesamte, dem Organismus zur Disposition stehende Wassermenge eine hauptsächliche Rolle.

Daneben ist aber noch ein zweiter Punkt wichtig und wohl der ausschlaggebendere. Erst in jüngerer Zeit übersehen wir auch diesen klar und er darf bei der Beurteilung der Verhältnisse der Wasserbilanz nicht außer acht gelassen werden. Die Ödemkrankheit ist zum Ausgangspunkt dafür geworden (s. S. 759). Es handelt sich um folgendes: Schittenhelm und Schlecht stellten fest, daß ihre normalen Versuchspersonen ein abweichendes Verhalten voneinander zeigten, je nachdem sie in gutem oder in kümmerlicherem Ernährungszustand sich befanden. Die in Feldkost stehenden Normalen verhielten sich anders als die in Heimatkost stehenden. Die letzteren zeigten in der Wasserbilanz bereits gewisse Übergänge zum Kriegsödematösen. Dasselbe sehen wir bei den Versuchspersonen A. Regniers nur mit dem Unterschied, daß Versuchsperson B ebensogut ernährt wurde als A, daß aber konstitutionelle Momente den Nutzeffekt der Ernährung bei beiden verschieden gestaltete. Nach den Verhältnissen des Kriegsödematösen zu

schließen, dürfte es der Eiweißbestand des Zell- und Gewebeprotoplasmas sein, der für den Ausfall der Wasserbilanz entscheidend ist, wie sie unter den von A. Regnier geschaffenen Bedingungen verläuft.

Ansprüche, die physiologischerweise an den Wassergehalt des Organismus gestellt werden, lassen sich nun besonders auch am Kot verfolgen. Eine nennenswerte Wassermenge ist zur Kotbildung nicht notwendig. Vielmehr stellt gerade der Kot im Wasserhaushalt gewissermaßen ein Aktivum dar, daß bei starkem Wasserbedarf immer noch mehr ausgeschöpft werden kann, und so sehen wir, daß er um so trockener ist, je reichlicher Wasser anderwärts gebraucht wird. Dieser Sinn liegt doch der schon obengenannten Tuteurschen Beobachtung zugrunde, wonach die salzreichere Ernährung mit trockenerem Kot einhergeht; hier wurde Wasser im Organismus zur Bindung der größeren Salzmenge benötigt. Das Ausscheidungsorgan für das Kochsalz ist aber die Niere und zunächst dient sie allein dessen Ausfuhr. Erst wenn abundante, die Nierenleistung übersteigende Salzmengen zugeführt werden, kann es zu stärkerem Salzgehalt und konsekutiv auch Wassergehalt des Kotes kommen, wobei es sich aber bereits um unphysiologische Bedingungen handelt. Auch hierfür gibt die Arbeit Tuteurs Belege, indem bei länger dauernder abundanter Kochsalzernährung (28,8 g Kochsalz wurden pro Tag 20 Tage hindurch konsumiert) Salz- und Wassergehalt der Fäzes zunahm. Der Darm ist das natürliche Wasserzuleitungsorgan des Körpers; der Wassergehalt des Endproduktes, des Kotes, richtet sich nach der Bedürfnisfrage des Körpers dem Wasser gegenüber.

Auch die Nieren sind nicht ohne weiteres als die Wasserausscheidungsorgane zu bezeichnen; sie beanspruchen Wasser zu ihrer Tätigkeit, und bei manchen Menschen drückt sich dieser Zustand deutlich aus, wenn man ihre Arbeit, die Entfernung von Stoffwechselschlacken nämlich, unter denen das Kochsalz bekanntermaßen eine sehr bedeutsame Rolle spielt, einschränkt. Dann nimmt auch die durch die Nieren ausgeschiedene Wassermenge beträchtlich ab. Bei Tuteur kommt das weniger zum Ausdruck. Es scheint hier viel auf die Konstitution der Versuchsperson anzukommen. Bei Reduktion des Kochsalzgehaltes der Nahrung von 18 auf 2,5 g pro die, beobachtete ich selbst ein Heruntergehen der Harnmenge von dauernd 1600—1800 ccm in der Vorperiode auf 400 bis maximal 750 ccm Urin (Biochem. Zeitschr. Bd. 91, S. 275, Abb. 1). Solche Fälle sind eigentlich Schulfälle. Für den pathologischen Wasserhaushalt ist diese Tatsache unbedingt berücksichtigungswert. Haben die Nieren anatomisch gelitten und sind sie demzufolge auch funktionell weniger leistungsfähig (Schrumpfnieren usw.), so begegnen wir der genannten Erscheinung nur um so deutlicher. Wir werden also immer damit rechnen müssen, daß der Wasserhaushalt des Körpers durch die Nieren die stärksten Eingriffe erleiden kann, je nach den Ansprüchen, die an diese gestellt werden. An weitaus erster Stelle steht das Kochsalz als wasserbeanspruchender harnfähiger Stoff, während die stickstoffhaltigen Schlacken dahinter ganz zurücktreten; mit kleinsten Harnmengen kann dem Stickstoffwechsel genügt werden, so daß der prozentuale Stickstoffgehalt des Harns auch erheblich über 2% ansteigen kann. Andererseits aber kann der Wasserbedarf des Körpers auch wieder auf Kosten des Nierenwassers weitgehend gedeckt werden. Bei Durchfällen nimmt er stark

ab, ebenso bei Blutungen usf. Die Konzentrationsfähigkeit der Niere dient also der Wasserersparnis (vgl. S. 724).

Das Wasserausscheidungsorgan als solches ist die Haut. Auch sie ist ja zunächst, wie schon erwähnt, das wassersparende Organ, das den Körper vor physikalischen Wasserverlusten schützt. Aber als Körperoberfläche dunstet sie Wasser ab und gibt somit Wasser in chemisch reiner Form wieder. Sie teilt diese Fähigkeit mit der inneren Körperoberfläche der Lunge. Während aber die Lunge — wenigstens nach der bisher herrschenden Anschauung — kein Organ des Wasserhaushalts darstellt, das mit spezifischen Werkzeugen nach dieser Richtung ausgestattet ist, so ist die Haut für den Wasserwechsel und gerade für diesen ganz besonders hergerichtet. Seine Verhornung, Epidermisierung, verhindert weitgehendst eine Passivität im Wasserwechsel, wie sie der Lunge eigen ist. Die abdunstende Oberfläche ist sorgfältig in den Ausstülpungen der Schweißdrüsen der Außenwelt und deren unvorhergesehenen Einwirkungen entrückt. Diese aber sind funktionell höchstwertig dadurch, daß sie ebenso innig ans Gefäßnervensystem angeschlossen sind, wie beispielsweise die Epidermis als sensibles Organ an das Rückenmark und damit für die aktive Rolle im Wasserhaushalt geeignet.

Diese nicht passive, sondern aktive Bedeutung der Haut für den Wasserhaushalt betont zu haben, ist das ganz besondere Verdienst Schwenkenbechers. Schwenkenbecher erhob gegen die uralte Auffassung, daß zwischen der Perspiration und der Schweißsekretion zu unterscheiden sei, auf Grund zahlreicher Untersuchungen gewichtige und nicht zu widerlegende Bedenken. Die Perspiration der Körperoberfläche an sich ist nur eine geringfügige. Die „insensible Perspiration" ist vorwiegend Schweißsekretion.

Mittels dieses seines eigentlichen Wasserausscheidungsorgans vermag der Organismus des Erwachsenen willkürlich zu verfahren, je nach Bedarf; besteht die Notwendigkeit, plötzlich große Wassermengen aus dem Organismus zu entfernen oder Wasser zurückzuhalten, so steht der Niere ein weiter Spielraum zur Verfügung. Rücksichtlich dessen, was über den Bedarf der Nieren am Wasserhaushalt gesagt wurde, ist es eigentlich zwecklos, die Menge des mit den Schweißdrüsen abgegebenen Wassers zahlenmäßig fixieren zu wollen. Nur um eine Vorstellung zu geben, sei der mittlere Tagesruhewert eines 70 kg schweren Menschen mit 600 ccm Schweiß angegeben. Bekanntermaßen kann es sich aber um mehrere Liter pro Tag dabei handeln.

Neben die umgrenzten Aufgaben des Wasserhaushalts treten hier nun aber noch die mit diesem im engsten Konnex stehenden Aufgaben des Wärmehaushalts.

Die Lungen spielen natürlich eine große Rolle im Wasserhaushalt, ebenfalls als physikalisch wasserabdunstende Oberfläche. Die Alveolarluft ist mit Wasserdampf gesättigt. Die mit den Lungen ausgeschiedene Wassermenge läßt sich also berechnen, wenn man die Lungenventilation und die Luftfeuchtigkeit kennt (A. Loewy).

Nimmt die eingeatmete Luft eine Temperatur von etwa 34° C an (A. Loewy und Gerhartz), so enthält die Exspirationsluft bei Sättigung 35 mg Wasserdampf im Liter. Hat nun die eingeamete Luft einen Sättigungsgrad von a% und beträgt für eine beliebige

Lufttemperatur der Vollsättigungsgrad b mg Wasserdampf, so ist also von 35 mg pro Liter Ventilation ausgeatmeten Wasserdampfs der betreffende Betrag (a % von b Vollsättigung) abzuziehen.

Die Lungenventilation ihrerseits kann berechnet werden, wenn man den O_2-Verbrauch, d. h. das O_2-Defizit der Exspirationsluft kennt, das im Mittel 4,76% beträgt. Auf jeden Kubikzentimeter O_2-Verbrauch werden 21 ccm Luft, im Mittel $\frac{100}{4{,}76}$ ventiliert. Liegt ein Tagesverbrauch von 600 Liter Sauerstoff vor, so werden $\frac{60{,}000}{4{,}76}$ = ca. 12 000 Liter ventiliert.

Gab also der Körper pro Liter Ventilation an Wasser beispielsweise ab 35 mg — 15 mg = 20 mg, so berechnet sich der Wassergehalt mit 20 mal 12 000 mg = **240 g.** Über diese Berechnung siehe bei Loewy.

Die mit der Lunge abgegebene Wassermenge ist, wie schon erwähnt, ein Passivposten im Wasserhaushalt des Menschen; unter ein gewisses Maß kann er nicht heruntergehen, wenn anders die Annahme, daß die Ausatmungsluft mit Wasserdampf gesättigt ist, zu Recht besteht. Ernstliche Untersuchungen, die die letztere wichtigste Frage verneinen, publizierte Galeotti-Neapel. Durch A. Loewy und Gerhartz wurde Galeotti auf irrige Annahmen bezüglich des Temperaturgrades der Ausatmungsluft aufmerksam gemacht, die diese mit 37° C annahmen, während sie nach Ansicht von Loewy und Gerhartz zwischen 32,5 und 33,5° liege, 34° jedenfalls nie übersteige; legt man diese Zahlen den Berechnungen Galeottis zugrunde, dann würde auch bei ihm eine fast völlige Sättigung mit Wasserdampf gefunden werden.

Auch wenn diese Kritik ganz richtig ist, so bleiben doch nicht ganz aufgeklärte und bedeutsame Reste an den Untersuchungen Galeottis übrig; ich erwähne nur die so wichtige Angabe, daß bei Kältegefühl die pulmonale Wasserausscheidung ab, bei Wärme zunimmt und anderes mehr. Danach würde der Lunge eine der Haut zwar nicht adäquate, aber doch verwandte aktivere Bedeutung im Wasserhaushalt zukommen. Galeotti sieht ihre Fähigkeit in vasomotorischen Vorgängen an den Lungenkapillaren.

Die Versuche und Ansichten Galeottis wären hier nicht berührt worden, wenn nicht einerseits klinische und auch pathologisch-anatomische Beobachtungen die Bedeutung solcher osmotischer Vorgänge an den Lungenkapillaren hervorheben, andererseits gewisse rechnerische Erwägungen bei bestimmten Störungen des Wasserhaushalts (Diabetes insipidus, hydropische Erkrankungen) einen größeren Spielraum für die pulmonale Wasseraufgabe ernstlicher fordern ließen, als es bei rein passiver Beteiligung der Lungen am Wasserhaushalt denkbar wäre. Es ist ein dringendes Bedürfnis, daß diesen Verhältnissen mit vollkommenerer Methodik nachgegangen wird. Daß natürlich auch so der Spielraum, der durch die Lungen gegeben ist, vor allem unter ganz pathologischen Verhältnissen ein großer ist, versteht sich von selbst, wenn an die eingreifenden Veränderungen gedacht wird, denen das Lungengefäßsystem pathologischerweise unterliegt.

Auf den genannten Organen und ihrer Funktion baut sich natürlich im Zusammenhang mit der Wasserbindung der Gewebe der Regulationsmechanismus des Wasserhaushalts auf. Proben für die Anpassung der Organe und der Wasserbindung der Gewebe aneinander geben die oben skizzierten und demonstrierten Versuche Tuteurs und Regniers.

Eine der wichtigsten Regulationen versieht nun aber neben den erwähnten die spontane Wasseraufnahme. Ihr kommt auch große klinische Bedeutung zu.

Im Hungerzustand des Körpers ist der Wasserbedarf, wie schon vermerkt, durch das freiwerdende Wasser gedeckt. Bei Nahrungsaufnahme muß das Flüssigkeitsbedürfnis gesondert befriedigt werden, wenngleich zunächst natürlich ein ähnliches Verhältnis herrscht wie auch im Hungerzustand. Die zugeführte Nahrung ist der Nahrung, von der der Körper im Hungerzustand zunächst lebt, ja durchaus ähnlich. Aber schon der Verdauungsakt steigert das Flüssigkeitsbedürfnis infolge der sekretorischen Tätigkeit des gastrointestinalen Systems. Die Verhältnisse liegen hier ähnlich wie im übrigen Stoffwechsel. So wie dort den Nahrungsmitteln spezifisch-dynamische Wirkungen zukommen, die die Oxydation über die des Hungerzustandes hinausheben, so wird auch der Wasserbedarf über den des Hungerzustandes trotz Einführung ähnlicher Körper wie die dem eigenen Körper entstammenden im Hunger verzehrten Nährmittel erhöht. Auch das Tier, das nur auf die natürlichen, nicht gewürzten Speisen angewiesen ist, nimmt gesondert die Wasseraufnahme vor; es trinkt und befriedigt seinen Durst.

Diese biologische Tatsache hat im differenziertesten Organismus, den wir kennen, dem des Menschen, dazu geführt, daß das Wasseraufnahmebedürfnis zugleich mit dem Nahrungsbedürfnis befriedigt wird. Seine Mahlzeiten sind derartig geregelt und eingerichtet, daß die Nahrungsmittel so flüssigkeitshaltig sind, daß ausreichende Mengen von Wasser zur Deckung des Bedarfs zur Verfügung stehen. Suppen und flüssige Nährmittel, Milch, Aufgüsse usw. gehören mit zum Nahrungsplan des Kulturmenschen. Bei einigermaßen mittlerem Gebrauch von Gewürzen und Kochsalz, vor allem dem letzteren, ist ein „Trinken" neben dem Essen in seiner gewöhnlichen Anordnung (Frühstück, Vesper usw.) nicht notwendig. Wenn trotzdem „getrunken" wird, so liegt das einerseits an einer Tätigkeit, die mit außergewöhnlichen Wasserverlusten durch die Ansprüche an die Wärmeregulation verbunden ist (Schwitzen infolge Muskelanstrengung oder infolge Aufenthalts in abnorm temperierten Räumen), andererseits an einer Freude am Getränke als solchem; in letzterem Falle wird nicht der „Durst" befriedigt, sondern ein Lustgefühl.

Der Wasserhaushalt ist also mit der Zufuhr eines mittleren Flüssigkeitszusatzes zu den gewöhnlichen Rohmaterialien, wie ihn instinktiv richtig der Sinn der Menschen in ihrer Art der Ernährung getroffen hat, im Gleichgewicht. Das zugeführte Wasser dient in diesem Falle als Vehikel zur Einfuhr der im Magen-Darm aufgespaltenen, in kleine Moleküle zerteilten und so diffundierbaren und resorbierbaren Stoffe.

Wird Wasser aber oder eines der mit Alkohol versetzten stark wasserhaltigen Getränke in den Körper lediglich als solches eingeführt, so handelt es sich um ganz andersartige Verhältnisse: Ein in osmotischer Beziehung den Organismus hypotonisierender Stoff wird eingeführt, und, da ihn der Darm aufzunehmen imstande ist, resorbiert. Die Resorption ist natürlich nur dadurch möglich, daß das Wasser mit den Körperflüssigkeiten in osmotisches Gleichgewicht gebracht wird; große Mengen von Mineralien müssen deshalb mobilisiert werden, mittels

deren die Resorption erfolgen kann. So bedeutend auch die Fähigkeit der Nieren in bezug auf Verdünnungsfähigkeit ist, schließlich muß doch eine Flüssigkeit von höherer molekularer Konzentration den Körper verlassen, als eingeführt wurde. Die Wirkung wird also unter allen Umständen notwendigerweise auf eine Demineralisation hinauskommen.

Gerade die Einfuhr von reinem Wasser in einer Menge, die Verschiebungen im Körper erkennen läßt, zeigt deutlich die Regulationsweise an. Auch das reine Wasser wird vorzugsweise durch die Nieren ausgeschieden, trotzdem die extrarenalen Wege für den Körper den Vorzug besitzen würden, der Demineralisation vorzubeugen. Der Wasserabgabeapparat der Haut spricht jedoch nicht in derselben Weise auf Flüssigkeitszufuhr an wie der der Niere. Trotzdem wir ihn als äußerst ausgiebig in dieser Beziehung kennen, wenn es sich um von der Wärmeregulation ausgehende Reize handelt, so leistet er fast nichts, wenn der Anspruch der Ausscheidung einer großen Flüssigkeitsmenge, die peroral zugeführt wurde, an ihn gestellt wird.

Folgt man beispielsweise der von Volhard und Michaud-Schlecht für Nierenfunktionsprüfungen gegebenen Anordnungen und verabreicht normalen Versuchspersonen nüchtern $1^1/_2$ l Brunnenwasser, so reagieren sie unter allen Umständen mit einer ganz außerordentlichen Zunahme der renalen gegenüber der extrarenalen Wasserausscheidung, verglichen mit dem Kontrollversuch, in dem die renale und insensible Wasserausscheidung in derselben Zeit und unter denselben Versuchsbedingungen, aber ohne die genannte Wasseraufnahme behandelt wurde. Betrug der insensible Verlust in letzteren Fällen 20—40% der gesamten Wasserausscheidung, so beträgt er im Wasserversuch nur ungefähr 10—25% (W. H. Veil).

Der Ausfall solcher Versuche für die gesamte Wasserbilanz wie für die Verteilung der Ausscheidung ist nicht immer gleich. Er richtet sich für letztere ganz besonders nach der diätetischen Vorbehandlung der Versuchsperson. So betrug die renale Ausfuhr des eingeführten Wassers bei kochsalzmittlerer Ernährung 74%, nach vorausgegangener kochsalzarmer Ernährung 87% (W. H. Veil). Solche Beobachtungen wurden von Siebeck und Oehme zum Gegenstand spezieller Untersuchungen gemacht. Es zeigte sich dabei, daß am Menschen auch reichlichere Wasserzufuhr in der Vorperiode, am Tier (Kaninchen) feuchte Fütterungen, den einmaligen Trinkversuch so beeinflussen, daß die renale Wasserausfuhr um so größer wird. Die Resultate an Menschen und Kaninchen dürfen nun unter keinen Umständen in Parallele gesetzt werden, weil ganz verschiedene Faktoren, auf die hier nicht eingegangen werden soll (es handelt sich hauptsächlich um die spezifische Gewebsstruktur der verschiedenen Tierspezies), in Betracht zu ziehen sind. Nur die Übereinstimmung in diesem Punkte sei erwähnt. Für den Menschen könnte man geradezu von einer Übung in der renalen Wasserausfuhr sprechen. Worauf sie beruht, soll später besprochen werden (S. 751).

Es ist hier darauf aufmerksam zu machen — was hierzu und zu der theoretisch abgeleiteten zwangsweisen demineralisatorischen Wirkung in einer gewissen ätiologischen Beziehung steht — nämlich darauf, daß eine solche Wasserzufuhr immer eine wesentlich größere Gewichtsabnahme zur Folge hat, als das c. p. ohne Wasserzufuhr der Fall wäre. Offenbar ist

diese nicht so sehr auf einen Abbau von Körpersubstanz durch die Wasserzufuhr zu beziehen, als auf die durch die Wasserzufuhr herbeigeführte überschießende Wasserausfuhr. Wasser wird nicht nur durch die Nieren **ausgeschieden,** sondern es wirkt diuretisch im pharmakologischen Sinne.

Auch wenn abundante Wassermengen für längere Zeit konsumiert werden, — solche Versuche mit 6 l täglicher Wasserzufuhr wurden auf Veranlassung von W. H. Veil durch A. Regnier und neuerdings von Hermann Strauß durchgeführt — so gelten die im Trinkversuch zur Geltung kommenden Gesetze der Verschiebung der Ausfuhr zu Lasten der Niere; auch dann macht sich ein diuretischer Effekt geltend. In Veils und Regniers Versuchen betrug die Verschiebung während der Trinkperiode zugunsten der renalen Ausscheidung 33% (von 41,2% der Vorperiode auf 74,5% der Trinkperiode, bei Hermann Strauß von 79 auf 88%).

Daß die Wirkung nicht über einen Stoffabbau geht, zeigt die verminderte Stickstoffausfuhr in solchen Trinkversuchen (A. Regnier), die auch bei Strauß deutlich zutage tritt und bereits von R. O. Neumann festgelegt worden war. Es ist eine alte Erfahrung, daß der Wasserkonsum in Hungerversuchen mit völliger Nahrungskarenz gewebeerhaltend wirkt. Vor kurzem verfolgte ich in der Ambulanz der 1. Klinik in München den Versuch eines Psychopathen, aus „Gesundheitsrücksichten" zu hungern, und konnte feststellen, daß es dem betreffenden Manne, einem kräftigen Polizeiwachtmeister, mittels Genusses von täglich 5—6 l Wasser gelang, bis zum 27. Tag völlige Nahrungskarenz zu erdulden. Die Feststellungen E. Heilners aus Voits Laboratorium, daß dem Wasser, wenn es in abundanter Menge zugeführt wird, eine spezifisch-dynamische Wirkung im Sinne einer Anregung der Verbrennungsvorgänge zukomme, sind aus zu kurzfristigen Versuchen gewonnen, so daß sie die alte Erfahrung der Schonung Hungernder durch Trinken nicht erschüttern können. Die Wasserzufuhr bei Heilner erfolgte auf die Dauer von 24, höchstens 48 Stunden während des Hungerzustands der Tiere.

Die demineralisatorische Wirkung abundanter Wasserzufuhr, von der oben nur theoretisch gesprochen wurde, ist praktisch festzustellen; so schied eine Versuchsperson W. H. Veils innerhalb der ersten zwei Stunden eines solchen Wasserversuchs 4,11 g Kochsalz aus; bei vorausgegangener kochsalzarmer Ernährung betrug der Verlust mit größerer Diurese nur noch 0,51 g. Danach betrifft sie in der Hauptsache die leicht mobilen Produkte, vor allem das zirkulierende Kochsalz W. H. Veils.

Alle die besprochenen Wirkungen der übermäßigen, zur Nahrung in keinem Verhältnis stehenden Wassereinfuhr beruhen auf seiner Mineralfreiheit. Läßt man den Volhardschen Trinkversuch mittels physiologischer Kochsalzlösung durchführen, so ist das Resultat prinzipiell ein anderes. Der Organismus entledigt sich des Wassers; Bilanzstörungen treten nicht auf, aber der diuretische Effekt bleibt aus; von 1500 ccm zugeführten Wassers erscheinen kaum mehr als rund 1200 ccm im Urin wieder. Es ist durchaus ersichtlich, worauf diese Gegensätze beruhen (s. hierzu auch Schittenhelm-Schlecht).

3. Der intermediäre Wasserwechsel.

Die vorstehenden Seiten haben ein Bild des Wasserwechsels gegeben, wie es sich rein praktisch und bilanzmäßig beim erwachsenen Menschen darstellt. Die Wertigkeit der Regulationsmöglichkeiten, die vollendete Funktion der Regulation ließ sich danach erkennen, der Wasserwechsel von seiten des Praktikers ungefähr sich überschauen. Indessen bietet dieses Bild noch nicht die Möglichkeit des Einblicks in das Getriebe des Organismus, den der Forscher notwendig braucht, wenn der Erkenntnis Genüge getan sein soll, und den auch der Praktiker benötigt, wenn er mit Aussicht auf Erfolg aus irgendeinem Grunde in das Getriebe eingreifen will. Wir müssen wissen, wie wir uns das innere Geschehen des Wasserwechsels vorzustellen haben.

Die perorale Zufuhr von Wasser gleichzeitig mit der Nahrung befördert die Bildung des Speisebreies; in der Hauptsache erfolgt seine Resorption gleichzeitig mit anderen Nährstoffen; das Wasser speziell schwindet bis auf kleine Spuren, wenn der Speisebrei in den Dickdarm eintritt.

Die perorale Zufuhr von nur Wasser in nüchternem Zustand des Magens führt zur Resorption sicherlich früher als bei gleichzeitiger Speisebreibildung. Auch sie beantwortet der Magen mit Abscheidung von Salzsäure. In den letzten Kriegsjahren wurde häufig davon Gebrauch gemacht, indem an Stelle des Ewaldschen Probefrühstücks ein Wasserfrühstück von 200 g verabreicht wurde. Vor allem aber bedingt die Zufuhr einer großen einmaligen Wassermenge von z. B. 1500 ccm einen ganz erheblichen Vasomotorenreiz. Daß es sich hier nicht etwa nur um die Temperatur des Getränkes handelt, darf nicht angenommen werden; denn nachweisbar ist er bei kühlen (zimmerwarmen) und warmen Getränken gleichmäßig, bei letzteren trotz der Körperwärme sogar noch mehr. Er ist erkennbar in einer Andeutung von Schweißsekretion, auch bei raschestem Trinken schon wenige Minuten nach dem Trinken. In dieser Zeit kann eine wesentliche Resorption noch nicht stattgefunden haben. Denn Wasser passiert bekanntlich den Magen im Gegensatz zum Alkohol völlig (E. Starling, E. London, O. Cohnheim), zweifellos erfolgt dann die Resorption vom Dünndarm aus, rasch und zwar in Blut und Lymphe.

A priori wäre nun anzunehmen, daß wir im Blute die Wasserresorption nachweisen könnten; es würde der Prozeß der sein, daß das Blut sich verdünnt und dadurch eine Diurese und Wasserabgabe durch Haut und Lungen auslöst. Bei Tieren, vor allem bei Kaninchen, angedeutet aber auch bei Pferden (Seyderhelm), trifft der erste Teil dieser Annahme auch das Richtige, regelmäßig tritt Blutverdünnung ein (Oehme). Jedoch erscheint auch beim Tier diese Hydrämie nicht als maßgebend für den Ausfall der Bewegung im Wasserhaushalt. Beim erwachsenen Menschen ist nach meiner Erfahrung die Blutverdünnung nicht die Regel; sie kommt häufig vor, fehlt aber auch wohl ebensooft (Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 119, S. 380). Dieser Befund wurde von v. Monakow und Oehme bestätigt. Die Bewegungen im Wasserwechsel jedenfalls sind davon unabhängig. Die Vorgänge gehen verhältnismäßig klar aus beifolgenden Tabellen hervor.

Tabelle 11.

Perorale Wasserzufuhr im nüchternen Zustand, renaler und extrarenaler Wasserverlust und Blutkonzentration im Laufe von 4 Stunden nach der Zufuhr. 25jährige Versuchsperson mit anfänglicher geringer Blutverdünnung.

Zeit 21. 3. 14	Körpergewicht kg	Urin: Menge	Urin: spez. Gewicht	Extrarenale H_2O-Verluste berechnet	Blutserum: Serumeiweiß %	Blutserum: δ° C
$5^1/_2$ h	59,800 + 1,500 61.300	—	—	—	6,57	— 0,55
6	61,250 (— 50)	50	1020	0	6,38	—
$6^1/_2$	60,800 (— 450)	400	1002	50	6,51	—
7	60,100 (— 700)	600	1000,5	100	6,68	—
8	59,520 (— 580)	520	1003	60	6,6	—
9	59,350 (— 170)	155	1007	25	6,70	— 0,58
Summe	1950 = 1500 (+ 450) = 130%	1725 g = 115%	— —	235 g = 15%	— —	— —

Tabelle 12.

Versuchsbedingungen wie in Tabelle 11 bei einer 27jährigen Versuchsperson mit ausbleibender Blutverdünnung.

Zeit 20. 3. 14	Körpergewicht kg	Urin: Menge	Urin: spez. Gewicht	Extrarenaler H_2O-Verlust (berechnet)	Blut: Serumeiweiß %	Blut: δ° C
$5^1/_2$ h	62,150 (+ 1,500) 63,650	—	Nachtharn bis 5 Uhr weggegossen	—	7,14	0,55
6	63,450 (— 200)	80	1016	120	7,37	—
$6^1/_2$	62,950 (— 500)	370	1002	130	7,57	—
7	62,400 (— 550)	450	1000,5	10	7,48	—
8	61,800 (— 600)	530	1001,5	70	7,26	—
9	61,580 (— 220)	200	1009	20	7,37	0,60
Summe in g	2,070 = 1,500 + 0,570 kg	1720 renale	—	350 extrarenale	—	—
in %	= 138%	114%	—	24%	—	—

Zunächst erscheint es fast unbegreiflich, daß so große, in kurzer Zeit (zehn Minuten) peroral aufgenommene Wassermengen im Blute keine Konzentrationsausschläge geben, die deutlich erkennbar werden und gewissermaßen das anzeigen, was im Körper vorgeht. Betrachtet man aber die Tabellen genau, so erhält man Aufschluß über die wesentlichen Punkte des inneren Wasserwechsels und seiner Reaktion der großen peroralen Zufuhr gegenüber. Aus Tabelle 11 ist ersichtlich, daß während der ersten 20 Minuten nach dem Trinken die in dieser Zeit gelassene Harnmenge von 50 ccm mit einem spezifischen Gewicht von 1020 den Gewichtsverlust von 50 völlig erklärt.

Im Gegensatz dazu steht der Versuch von Tabelle 12[1]), bei dem während derselben Zeit dem Urinverlust von 80 ccm ein Gewichtsverlust von 200 g parallel geht. Gerade der letztere Fall zeigt eine Konzentrationszunahme im Blut während dieser Zeit, wogegen der erstere eine Abnahme aufweist. Hier setzt also in einem Zeitraum, während dessen ohne Wasserzufuhr ein meßbarer insensibler Verlust nicht eingetreten wäre (dieser Kontrollversuch wurde tatsächlich angestellt [Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 119, S. 389, Tabelle 10]), bereits eine extrarenale Wasserabgabe per perspirationem ein, im ersten Falle fehlt eine solche. Daraus ist zu schließen, daß ein wesentliches reaktives Moment der peroralen Wasserzufuhr gegenüber dem Vasomotorenreiz, den sie bedingt, zukommt. Nicht auf dem Wege einer Hydrämie kommt es zum extrarenalen Wasserverlust, sondern reflektorisch vom Magen-Darm aus. Wo der Reiz auf die Vasomotoren der Haut fehlt, kommt es zu einer Andeutung von Hydrämie und dann zur Diurese. Für das Zustandekommen der Diurese kann aber die Hydrämie nicht von Bedeutung sein. Denn sonst müßte sie ja im Fall von Tabelle 12 ausgeblieben sein. Es liegt hier nicht etwa eine Täuschung vor, darauf beruhend, daß der Moment der Hydrämie verpaßt worden wäre, bei immer wiederholten Versuchen bleibt der Ausfall in den einzelnen Fällen immer derselbe.

Das Problem wurde im H. H. Meyerschen Laboratorium im Tierexperiment beobachtet, und zwar ergab es sich aus einer Verschiedenheit der Wirkung von enteraler und parenteraler (intravenöser Wasserzufuhr); erstere führt regelmäßig zu größeren Diurese als letztere (Ginsberg und Douglas Cow). Cow führt diese Tatsache auf eine in der Intestinalschleimhaut enthaltene diuretische Substanz zurück, die er extrahiert zu haben glaubte.

Wir müssen meines Erachtens hier immer wieder an die Umstimmung des Mineral- und Ionenbestandes im Organismus erinnern, die als Folge abundanter Wasserzufuhr zu beobachten ist. Es existieren nicht genügend speziell hierauf gerichtete Untersuchungen. Die Untersuchungen von W. H. Veil waren ein erster Anfang. Die Resorption des einverleibten Wassers aus dem Darm können wir uns nur mit einer solchen Umstimmung vorstellen; denn wir müssen ein Isotonisch- und Isoionischwerden des Wassers zum Zwecke seiner Verwendbarkeit im Organismus annehmen. In der Tat fand auch Veil eine nicht unbeträchtliche Zunahme an Mineralien schon im Anschluß an den

[1]) Die Blutkonzentration ist in diesen Fällen nach dem Eiweißgehalt bestimmt, der mittels refraktometrischer Untersuchungen gewonnen ist. Siehe hierüber E. Reiß. Die entsprechenden Fälle v. Monakows, in denen der Wassergehalt direkt bestimmt ist, erweisen die Vergleichbarkeit beider Methoden.

einmaligen raschen Genuß von $1^1/_2$ l Brunnenwasser, die sich in einer Herabsetzung des Gefrierpunktes des Blutes ausdrückte (siehe Tabelle 11 und 12).

Eine längere Zeit fortdauernde Trinkperiode (11 Tage) ergab denselben Befund mit Herabsetzung des Gefrierpunktes und erheblichem Ansteigen des Aschegehaltes des Serums (von 0,81 auf 1,6%). Hermann Strauß, der den Versuch längerdauernder abundanter Wasserzufuhr an zwei normalen Versuchspersonen wiederholte, beobachtete, wie aus seiner ersten Tabelle hervorgeht, im Gefolge des Trinkens (11tägige Periode) ebenfalls einen Anstieg des Gefrierpunktes gegen Ende des Versuchs. Die Trockensubstanz des Serums nahm gleichzeitig nicht unbeträchtlich zu. An seiner zweiten Versuchsperson ergab sich diese Feststellung nicht.

Die im Blute zunehmenden Aschebestandteile entstammen dem Generaldepot des Körpers, vorzugsweise also wohl der Haut (Wahlgren, Padtberg). Sie ermöglichen die Resorption des Wassers aus dem Darm, und sehr wohl ist auch ihnen die fast gesetzmäßig über das Maß des zugeführten Wassers (des insensiblen Gewichtsverlustes, der c. p. ohne Wasserzufuhr zu verzeichnen ist) hinaufschießende Diurese zu verdanken. Wenn sich dies auch, wie es in Strauß' zweitem Versuch der Fall ist, zahlenmäßig in der Gefrierpunkterniedrigung und dem Trockenrückstand nicht ausdrückt, so ist die Tatsache an sich von größter Bedeutung, daß die mineralische Umwälzung gelegentlich zur Beobachtung kommt, und keineswegs bedeutet das Nicht-in-die-Erscheinungtreten ihr Fehlen; es kann dem osmotischen Druck gegenüber ein Ausgleich eingetreten sein und doch können diuretisch wirksamere Salze, Kaliumverbindungen oder dergleichen vorhanden sein, die dann die Diurese unterhalten. Hier sind für das Verständnis der ganzen Austauschvorgänge von größerer Wichtigkeit die positiven als die negativen Ausschläge, ebenso wie beispielsweise für das Verständnis der allgemeinen Pathologie der Infektionen zunächst die Tatsache der Leukozytosen so wichtig wurden, obschon manche Infektionen mit normalen Leukozytenzahlen einhergehen.

Lichtwitz (und Zachariae) weist darauf hin, daß nach dem „Wasserversuch" (perorale Zufuhr von 1500 ccm Wasser nüchtern) die Tagesurinmenge nicht vermehrt zu sein braucht. Es kommt also zu Retentionen von Wasser nach der überschüssigen Ausscheidung. Auch hier kann es sich darum handeln, daß Salzwirkungen das Primäre dieser konsekutiven Retentionen sind. Natürlich kann auch eine vermehrt extrarenale Ausscheidung eine Retention vortäuschen.

Bemerkenswerterweise kann die Anreicherung des Blutes an mineralischen Bestandteilen im Anschluß an längerdauernden abundanten Wassergenuß auch noch in der Nachperiode zu beobachten, und wenn unsere Annahme stimmt, daß sie das diuretische Moment sensu strictiore darstellt — diuretisch wirksam sein. Letzteres beobachteten Veil und Regnier; die Gefrierpunktserniedrigung weist noch mehrere Tage nach Abschluß des Versuchs besonders niedrige Werte auf, ebenso der Aschegehalt des Blutes. In dieser Nachperiode fiel in den genannten Versuchen bei völlig gleicher Ernährung und ohne daß irgendeine pathologische Komplikation hinzugetreten wäre, das Körpergewicht sukzessive ab; ein gewisses Durstgefühl machte sich geltend. Die Polyurie selbst reichte nur bis in die ersten 24 Stunden der Nachperiode hinein (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13. 11 tägige experimentelle Polydipsie am Menschen mit Nachperiode.

	Datum	Körpergewicht kg	Diät	H_2O-Zufuhr in toto	Urin: Menge	Urin: spez. Gewicht	Urin: △	Urin: NaCl %	Urin: NaCl g	Urin: N %	Urin: N g	Blut: Serumeiweiß %	Blut: Hgbl.	Blut: δ	Blut: NaCl %	Blut: Ges. Asche %
Vorperiode	25. 11. 13	83,600	16 g NaCl, 15 ,, N, 750 ccm H_2O	1550	1000	1028	2,42	1,24	13,40	1.38	13,80	**7,13**	90	0,54	969	0,98
	26. ,,	83,200	,,	,,	1010	1026	2,23	1,64	16,40	1,25	12,50	**7,09**	91	—	—	—
	27. ,,	83,150	,,	,,	1100	1025	2,10	1,50	16,50	1,35	1485	**7,18**	98	—	—	—
Versuchsperiode	29. ,,	83,000	,,	6750	4000	1005	0,51	0,398	15,92	0,359	14,36	**7,092**	98,5	— 0,55	—	—
	30. ,,	83,500	,,	,,	5200	1008	0,62	0,527	**27,40**	0,386	20,08	**6,703**	93,5	0,57	0,599	—
	1. 12. 13	83,850	,,	,,	4700	1005	0,52	0,445	20,92	0,442	20,77	**6,919**	85	—	—	—
	2. ,,	83,700	,,	,,	5300	1005	0,41	0,398	21,09	0,263	13,84	**7,222**	88	0,57	0,597	0,81
	3. ,,	83,400	,,	,,	4700	1005	0,40	0,339	15,83	0,319	15,00	**7,592**	93,5	—	—	—
	4. ,,	83,850	,,	,,	4900	1007	0,48	0,421	20,63	0,482	23,62	**7,135**	97	0,6	0,634	1,27
	5. ,,	83,500	,,	,,	5300	1005	0,44	0,351	18,6	0,258	13,67	**7,135**	103	—	—	—
	6. ,,	83,700	,,	,,	5100	1005	0,42	0,351	17,9	0,263	13,41	**7,243**	95	0,57	0,59	1,6
	7. ,,	83,300	,, + 20 g NaCl	,,	**3800**	**1011**	**0,74**	**0,807**	**30,66**	0,350	13,3	7 h **7,308**, 2 ,, **6,379**, 7 ,, **6,796**	98	0,57	—	—
	8. ,,	84,300	,,	,,	5200	1004	0,44	0,421	21,89	0,258	13,42	**7,027**	95	0,56	—	1
	9. ,,	83,700	,,	,,	4700	1006	0,50	0,48	22,55	0,319	13,99	**7,092**	96	—	—	—
Nachperiode	10. ,,	83,700	,,	2550	**2400**	1015	1,20	1,018	24,43	0,616	14,78	**7,092**	98	0,57	0,712	0,88
	11. ,,	83,000	,,	,,	1300	1020	1,64	1,252	21,32	1,18	15,34	**7,286**	98	0,61	0,635	—
	12. ,,	82,800	,,	,,	1500	1021	1,82	1,322	19,83	1,24	18,6	**7,39**	98	—	—	—
	13. ,,	83,100	,,	,,	1200	1017/1025	in Einzelportionen bestimmt!		18,09	—	—	**7,481**	95	—	—	—
	14. ,,	82,600	,,	,,	1350	1018/1024			20,87	—	—	**7,416**, **6,919**, **7,502**	96	9 h 0,64, 12 ,, 0,60, 7 ,, 0,62	0,672	1,06
	15. ,,	82,700	,,	,,	1300	1018/1026			19,71	—	—	**7,308**	97	—	—	—
	16. ,,	82,600	,,	,,	1200	1022	—	—	—	1,103	—	**7,178**	99	—	—	—
	17. ,,	82,500	,,	,,	1300	1021	—	—	—	1,114	—	—	99	—	—	—
	18. ,,	82,400	,,	,,	1350	1022	—	—	—	1,12	—	—	98	0,57	0,61	—

Tabelle 14. Trinkversuch mit abundanten Wassermengen von Hermann Strauß.

Versuchsperiode	Datum 1921	Versuchstag	Einfuhr H_2O	Einfuhr NaCl	Körpergewicht	Urin Menge	Urin Dichte	Urin Reaktion	Urin Δ	Urin NaCl %	Urin NaCl g	Urin N %	Urin N g	Blut Serum NaCl	Blut Serumeiweiß	Blut Trockensubstanz Blut	Blut Trockensubstanz Serum	Blut δ	Blut Hb	Blut RBK	Renale Wasserausscheidung
Vorperiode Durchschnitt	3. bis 18. 10	1.—10.	2584	15,7	84,3	2188	1017	schwach sauer	— 1,13	0,8	17,18	0,75	15,78	0,606	7,37	20,84	9,20	— 0,56	105	4,25	85 %
I. Trinkperiode	19. 10.	1	6334	15,7	84,20	5500	1006	schwach sauer	— 0,58	0,36	18,52	0,29	16,22	0,605	—	20,35	9,3	—	102	3,99	—
	20. 10.	2	6334	15,7	84,45	4850	1009	schwach	— 0,60	0,59	28,66	0,31	15,21	0,575	7,06	20,40	11,2	— 0,56	100	3,61	—
	21. 10.	3	6334	15,7	83,95	5770	1006	schwach	— 0,55	0,49	25,89	0,27	15,83	0,607	—	21,73	9,4	—	98,7	3,51	—
	22. 10.	4	6334	15,7	83,40	5150	1006	schwach	— 0,55	0,42	21,69	0,33	17,17	0,610	—	21,62	10,7	—	98,7	3,56	—
	23. 10.	5	6334	15,7	83,50	4720	1008	schwach	— 0,56	0,35	16,92	0,36	17,54	0,595	—	19,00	9,6	—	—	—	—
	24. 10.	6	6334	15,7	83,80	5350	1008	schwach	— 0,55	0,40	21,28	0,32	17,38	0,600	7,41	21,72	10,12	— 0,56	98,7	3,72	—
	25. 10.	7	6334	15,7	83,75	5660	1006	schwach	— 0,48	0,33	18,87	0,32	18,38	0,601	—	20,29	10,00	—	97,5	3,52	—
	26. 10.	8	6334	15,7	83,90	5380	1007	schwach	— 0,54	0,33	17,62	0,31	16,50	0,604	—	20,40	9,7	—	97,5	3,63	—
	27. 10.	9	6334	15,7	84,20	5120	1008	alk.	—	0,41	20,92	0,30	15,59	0,597	6,78	20,30	9,4	— 0,54	98,7	3,50	—
	28. 10.	10	6334	15,7	84,00	5520	1006	schwach alk.	— 0,49	0,42	23,35	0,29	15,19	0,611	—	20,70	9,7	—	98,7	3,55	—
	29. 10.	11	6334	15,7	83,50	5530	1000	schw. alk	0,70	0,46	25,88	0,29	16,15	0,620	6,82	19,10	9,8	— 0,61	96,2	3,60	—
Mittel	20. bis 29. 10.	2.—11.	6334	15,7	83,8	5305	1007	—	0,54	—	2,21	—	16,5	0,602	7,02	20,52	9,8	0,56 / 0,61	98,75	3,52	83,75
I. Nachperiode	30. 10.	1	2584	15,7	83,8	2120	1017	sauer	— 1,48	0,58	12,3	0,67	14,30	0,601	—	20,00	10,0	— 0,63	95,0	3,62	Mittel 83,7
	31. 10.	2	2584	15,7	84,1	1700	1020	sauer	— 1,33	0,83	14,1	0,95	16,07	0,606	6,98	20,40	8,9	—	97,7	3,58	
	1. 11.	3	2584	15,7	83,9	2550	1016	sauer	— 0,95	0,67	17,0	0,56	14,28	0,595	—	19,90	9,2	— 0,56	96,2	3,55	
	2. 11.	4	2584	15,7	83,9	2220	1016	sauer	— 2,4	0,78	17,4	0,74	16,4	0,599	—	20,0	9,7	—	96,3	3,44	
II. Trinkperiode	3. 11.	1	6750	15,7	84,2	5400	1009	sauer	— 1,73	0,44	24,0	0,19	10,46	0,583	—	20,40	8,7	—	95,0	3,46	—
	4. 11.	2	6750	15,7	84,6	5450	1006	sauer	— 0,44	0,43	23,9	0,21	11,76	0,600	—	20,30	9,1	—	95,0	3,47	—
	5. 11.	3	6750	15,7	84,5	6000	1005	sauer	— 0,42	0,42	25,3	0,20	12,18	0,606	0,57	20,00	9,1	— 0,52	94,3	3,39	—
	6. 11.	4	6750	15,7	84,3	5400	1007	sauer	0,51	0,44	25,9	0,25	13,46	0,630	—	19,80	9,3	—	—	—	—
	7. 11.	5	6750	15,7	84,05	5000	1008	schwach alk.	— 0,52	0,46	22,8	0,26	12,86	0,610	—	20,70	10,0	—	91,3	3,25	—
	8. 11.	6	6750	15,7	84,0	4750	1908	schw. alk	0,53	0,34	16,1	0,29	17,39	0,610	—	20,95	9,9	—	91,3	3,09	—
	9. 11.	7	6750	15,7	84,0	5700	1006	schw. alk	— 0,42	0,41	23,3	0,27	15,16	0,600	7,04	20,90	10,1	— 0,56	92,5	3,16	—
Mittel	4. bis 9. 11.	2.—7.	6750	15,7	84.25	5383	1008	—	— 0,47	—	23,0	—	13,9	0.609	6.8	20.44	9.3	— 0,56	93,7	3,3	76
II. Nachperiode	10. 11.	1	2584	15,7	84,9	1360	1019	sauer	—	—	—	—	—	0,607	—	19,20	9,6	0,58	92,3	3,2	75,5
	11. 11.	2	2584	15,7	84,9	2360	1015	sauer	— 1,26	0,96	22,6	0,60	14,2	0,615	7,04	20,0	9,5	0,56	93,7	3,2	
	12. 11.	3	2584	15,7	84,9	2500	1015	sauer	— 0,97	0,81	20,2	0,59	14,7	0,594	6,95	19,5	9,9	0,55	—	—	

Es ist nicht recht ersichtlich, worauf die Körpergewichtsabnahmen beruhen, ob auf einer Vermehrung der extrarenalen Wasserabgabe in der Zeit des höheren Mineralbestandes des Blutes oder in einer Zunahme der Verbrennung, vielleicht als Reaktion auf eine Einschränkung derselben während des vermehrten Wasserkonsums.

Die von Hermann Strauß in Analogie der Veil-Regnierschen Versuche angestellte Versuchsreihe deckte sich nicht in allen Punkten mit den Resultaten der ersteren Autoren (siehe Tabelle 14). Sie wurden im Vergleich mit der Versuchsperson von Veil und Regnier an konstitutionell vor allem im Wasserwechsel gänzlich verschieden angelegten Individuen ausgeführt (vgl. die Versuchspersonen bei Schittenhelm-Schlecht). Während die Vorperiode Regniers durch eine besonders reduzierte renale Wasserabgabe gekennzeichnet ist, erreicht in der Vorperiode von Strauß die Urinmenge nahezu die Wasserzufuhr bei relativ niedriger Urinkonzentration. Hier ist also die extrarenale Wasserabgabe denkbar klein. Solchen Gegensätzen in den Bilanzen des Wasserwechsels entsprechen natürlich Unterschiede auch in der Beschaffenheit des Blutes. Der wesentliche Unterschied liegt in der Wirkung des Wassergenusses auf Hämoglobin und rote Blutkörperchen; bei Strauß ist eine schädigende Wirkung auf diese unverkennbar. Am deutlichsten tritt sie hier eigentlich darin zutage, daß die im Gesamtblut und Serum getrennt bestimmte Trockensubstanz keine Parallele zeigt, sondern daß vor allem während der ersten Trinkperiode die Trockensubstanz des Gesamtblutes nicht vermindert ist, während die des Serums zunimmt: Abnahme des Wassergehaltes des Blutes bei Abnahme des Eiweißes, d. h. Hämoglobingehaltes der Blutkörperchen.

Die Demineralisation des Organismus ergibt sich aber auch bei H. Strauß wie bei Regnier-Veil in derselben überzeugenden Weise (siehe die Kochsalzausscheidung der beiden Fälle).

Daß für die Wirkung des peroral ohne gleichzeitige Nahrungszufuhr einverleibten Wassers auf Blut und Diurese die Hypotonie der Flüssigkeit eine wesentliche Rolle spielt, zeigt der Ausfall des Versuchs, wenn anstatt Wasser physiologische Kochsalz- oder Ringerlösung verwandt wird. Der diuretische Effekt ist ein weit geringerer, dabei tritt regelmäßig Blutverdünnung auf, was — wie erwähnt — bei der zu viel stärkerer Diurese führenden peroralen reinen Wasserzufuhr nicht der Fall ist. Auch dieser Versuch zeigt im Vergleich mit den anderen die Unabhängigkeit der beiden Momente Hydrämie und Diurese.

Von besonderer Bedeutung ist es nun, daß die Ergebnisse der intravenösen Zufuhr von Wasser am Menschen die Vorgänge, wie wir sie für die perorale Wasserzufuhr annahmen, durchaus bestätigen [1]). Es ist der Wirkung auf die Blutkörperchen halber nicht rätlich, zu therapeutischen Zwecken stärker hypotonische Lösung zu infundieren; infolgedessen wird es

[1]) Die Ausführungen über die Wirkung der intravenösen Zufuhr von Wasser am Menschen sind einer ausgedehnten Versuchsreihe aus dem Jahre 1917—1918 W. H. Veils entnommen, deren Publikation unterbleiben mußte, da der größte Teil der Versuchsprotokolle durch den Raub der Franzosen an deutschem Privateigentum in Elsaß-Lothringen nach Friedensschluß vernichtet wurde. Einzelne Teile kamen seinerzeit in der Abhandlung des Verfassers über den Diabetes insipidus, Biochem. Zeitschr. Bd. 91 zum Abdruck.

sich hierbei im allgemeinen um die Infusion von physiologischen Kochsalzlösungen handeln und dürfte zu erwarten sein, daß der Effekt solcher Injektionen dem der peroralen Zufuhr von physiologischen Kochsalzlösungen ähnlich sei. In der Tat bleibt die diuretische Wirkung der Zufuhr von physiologischen Kochsalzlösungen am normalen weit hinter der von peroral zugeführtem Brunnenwasser zurück. Dies Verhalten erscheint paradox, solange man die Hydrämie an und für sich als maßgebend für die Diurese betrachtet; bei der Infusion von 1500 ccm physiologischer Kochsalzlösung in kurzer Zeit (10—15 Minuten Infusionszeit) entsteht momentan eine hochgradige Blutverdünnung, die sich in einer Serumeiweißverdünnung um etwa 2% von 7,7 auf ungefähr 5% ausdrückt. Der Gegensatz zu der peroralen Wasserzufuhr ist in dieser Beziehung besonders ins Auge springend. Die 1500 ccm zugeführter Lösung bedingen im Laufe der nächsten 4 Stunden ungefähr eine Diurese von 12—1300 und einen Gesamtgewichtsverlust von 1600—1700 g.

Wählt man nun aber zur Infusion isotonische (5,6%) Glykoselösung, so ist der Diurese- und Wasserbilanzeffekt ein gänzlich anderer, verglichen mit dem Kochsalzversuch, wie die nachfolgende Tabelle 15 zeigt.

Tabelle 15.
Wirkung der intravenösen Infusion von 1500 ccm Traubenzuckerlösung (5,6%).

Zeit 1916	Körpergewicht	Urin Menge	Urin Spez. Gewicht	Urin NaCl %	Urin NaCl g	Extrarenaler Wasserverlust	Bemerkungen
15. 2.							
8 h 30′	70,900						Um 9 Uhr intravenöse Infusion von 1500 ccm 5,6%iger Traubenzuckerlösung
8 h 45′	72,460						
9 h 15′	71,600	750	1008	0,339	2,54	110	
9 h 45′	70,780	550	1004	0,199	1,09	270	
10 h 45′	70,400	350	1003	0,281	0,98	30	
12 h 45′	69,800	480	1003	0,527	2,53	120	
Summe in g	2660	2130	—	—	7,14	530	
in %	177	142	—	—	—	35	

Weder die Isotonie noch die Hydrämie steht in direkter Beziehung zur Diurese, sondern, wie es scheint, das Angebot bzw. der Überfluß an von vornherein nicht durch Kochsalz gebundenes Wasser. Unter derartigen Bedingungen wirkt das Wasser in hohem Grade diuretisch (wie Tabelle 15 zeigt, beträgt hier der Gesamtwasserverlust mit 177% nicht viel weniger als das Doppelte der Einfuhr).

Auch im Tierversuch hat sich die alte Lehre von der Bedeutung der Hydrämie für die Diurese beim Wasserversuch nicht bestätigt. Bei gutem und weniger gutem Ausfall des Wasserversuchs war die Hydrämie gleich intensiv (Oehme).

Von besonderer Bedeutung für das Verständnis des Wasserwechsels wurden neben den hier nur beiläufig erörterten Versuchen Starlings die klassischen Tierexperimente von Magnus. Allerdings sind ihre Bedingungen insofern keine physiologischen mehr, als hier so umfangreiche Infusionen an

Hunden vorgenommen werden, daß sie vom Organismus nicht mehr in der für den Menschen skizzierten Weise beantwortet werden können, sondern gewissermaßen unter Sprengung der Regulationsmechanismen die Funktion von Geweben und Blut und der Nieren im einzelnen verfolgen. Trotzdem ihnen der — nach dem Vorangehenden besonders zu bewertende — Mangel anhaftet, daß sie ohne Berücksichtigung der extrarenalen Wasserabgabe angestellt wurden, die bekanntlich bei Hunden vorwiegend respiratorisch erfolgt, so dürften ihre Schlußfolgerungen dadurch doch nicht wesentlich zu modifizieren sein. Ihre Berechnung aber ist — abgesehen von dem erwähnten Mangel in der Versuchsanordnung — für ähnliche Versuche auch heute noch vorbildlich.

Eine kurze Erörterung der wesentlichen Momente der Versuche und ihrer Berechnung ist deshalb notwendig: Als Versuchstiere benutzte Magnus Hunde und ließ diesen durch die Venae jugulares (in einzelnen Fällen bei Benützung von hypotonischen Kochsalzlösungen die Venae femorales) nach 24stündigem Hungerzustand langsam im Laufe einer Stunde eine größere Menge 0,9 bzw. 0,6 oder 0,4% Kochsalzlösung infundieren. Die Menge betrug über 2 l bei einem Körpergewicht von etwa 13 kg, so daß pro Kilogramm 0,15 l einliefen. Verglichen mit den oben erwähnten Infusionsversuchen beim Menschen wurde hier die etwa 10mal größere Flüssigkeitsmenge verabreicht (ungefähr 0,07 l pro Kilogramm Körpergewicht beim Menschen). Es kam nun darauf an, wieviel von dieser Menge und in welcher Zeiteinheit die Nieren zu bewältigen vermochten, wieviel vom Blut, wieviel von den Geweben retiniert wurde, welche Wanderungen Wasser und Salz zwischen Blut und Geweben machten. Dementsprechend wurde neben dem Urin das Blut zu den verschiedenen Versuchszeiten analysiert, und zwar auf seinen Gehalt an Hämoglobin, denjenigen Bestandteil, der in seiner absoluten Größe als konstantester gilt, auf Trockenrückstand, Eiweiß, Kochsalz, Gefrierpunkt usw. Zu diesen Analysen wurden nicht geringe Blutmengen benötigt, die mittels 3 kleinen Aderlässen, des ersten vor der Infusion (Moment 1), des zweiten am Schluß des Einlaufs, etwa eine Stunde nach den ersten (Moment 2) und des dritten am Schluß der Diurese (Moment 3), gewonnen wurden. In etwas weniger als einer Stunde nach Beendigung des Einlaufs versiegte die Diurese meist.

Bei der Berechnung vorauszusetzen war die Gesamtblutmenge, die mit 7% des Körpergewichts angenommen wurde; auch ihre Annahme mit 10% des Körpergewichts ändert am Schlußresultat nichts Wesentliches.

Die Berechnung, wie sie sich in großen Zügen ergibt, ist demnach folgende:

Beispiel:

Infundiert wurden	2205	mit	13,36 g	NaCl
Diurese während der Infusion (bis zu Moment 2)	160	„	1,90 g	Kochs.
Im Moment 2 im Körper retiniert	2045	mit	11,46 g	NaCl
Diurese bis zu ihrem Abschluß (Moment 3)	156	„	1,40 g	„
Im Moment 3 im Körper retiniert	1889	mit	10,06 g	NaCl.

Gesamtblutmenge (bei 13 kg Körpergewicht)	931 g
1. Aderlaß (vor der Infusion)	46 g
Im Moment 1 (vor der Infusion)	885 g

Hämoglobin	16,687 %
Im Moment 2 (nach der Infusion) Hgbl.	11,104 %

also beträgt die Zunahme der Blutflüssigkeit berechnet a. d. Verdünnung des Hämoglobins:

$$x : 16{,}687 = 885 : 11{,}104$$
$$X : 1330$$

aus 885 Blut wurden also im Moment 2	1330 Blut
Zunahme	445 Blut
2. Aderlaß im Moment 2	47
Blutmenge nach dem Aderlaß	1283

Im Moment 3 (nach Abschluß der Diurese) Hämoglobin von 11,104 % auf 14,449 % gestiegen, mithin beträgt die Blutmenge:

$$X : 11{,}104 = 1283 : 14{,}449$$
$$x : 986.$$

Im Moment 3 beträgt das Gesamtblut	986
Abnahme um	297

Die Flüssigkeitsabnahme des Blutes um 297 ccm verteilt sich an den Urin mit 156, an die Gewebe mit 141.

Im Moment 2 (s. oben) waren retiniert	2045
davon im Blut	445
mithin in den Geweben	1600
Im Moment 3 waren retiniert im ganzen	1889
Aus dem Blut an die Gewebe abgegeben	141
In den Geweben	1741
Im Blut nur noch retiniert	148

Die Berechnung der übrigen Substanzen erfolgte aus dem Serum und wurde unter Berücksichtigung auch des Körperchenvolums ausgeführt.

Aus den Beobachtungen der Diurese ergab sich nun, daß jedesmal gleichgültig, ob hypo- oder isotonische Kochsalzlösung infundiert war, eine erhebliche renale Ausscheidung resultierte. Sie betrug bei einem Hunde z. B. pro Minute und Kilogramm Körpergewicht 1,3 ccm, übertraf also die Diurese unseres in Tabelle 15 dargestellten Falles am Menschen, in dem wir eine Glykoseinfusion machten, mit 0,5 ccm pro Minute und Kilogramm Körpergewicht, die größte Diuresemenge beim Menschen, die ich bisher beobachtete, um 0,8 ccm pro Minute und Kilogramm Körpergewicht.

Trotzdem aber bewältigten die Nieren bei weitem die Einfuhr nicht; die Diurese hörte auch beträchtlich früher auf, als auch die eingeführten Wasser- und Kochsalzmengen den Körper verlassen hatten. Bei isotonischer (0,9 % Kochsalzlösung) verließ den Körper ungefähr ein gleicher Bruchteil Kochsalz und Wasser; bei hypotonischen Lösungen aber verließ beträchtlich mehr Kochsalz den Körper als Wasser. Die Diurese arbeitete also unzweckmäßig. Das umgekehrte Verhältnis trat nach der Infusion von hypotonischer Lösung ein; hier verließ relativ mehr Wasser den Körper als Kochsalz; der Körper salzte sich ein; dort aber demineralisiert er sich ebenso wie in unseren Trinkversuchen am Menschen.

Wird anstatt Kochsalzlösung Glaubersalz gewählt, so ergibt sich eine etwa doppelt so große Diurese. Die Hydrämie ist dabei keineswegs hochgradiger; wie

in unseren Versuchen existiert eine direkte Beziehung zwischen Hydrämie und Diurese auch hier nicht.

Für den inneren Wasserwechsel ergab sich als bedeutungsvoll, daß die hypotonische Kochsalzlösung am raschesten das Blut verließ und daß sie größere Wassermengen an die Gewebe brachte, sofern die Berechnung von Magnus nicht durch Außerachtlassung der extrarenalen Wasserverluste unstimmiger ist, als man annehmen möchte. Zunächst strömte das Wasser in die Gewebe ab, dann etwa um die Zeit, wenn die Fortsetzung der Diurese das Blut seinerseits wasserärmer gemacht hat, tritt eine Umkehr des Wasserstroms von den Geweben nach dem Blut ein.

Die hypertonische Kochsalzlösung führt diesen Prozeß des Einstroms von Gewebe nach dem Blut sofort herbei und trocknet damit die Gewebe aus, da das Blut das Wasser in die Nieren abgibt.

Die Gewebe geben also verhältnismäßig großen Wassermengen Raum; ebenso decken sie aber auch aus ihren Depots den Wasserbedarf des Blutes. Das Blut selbst zeigt größte Tendenz, seinen Wasserbestand unverändert zu erhalten. In relativ kurzer Zeit entledigt es sich seiner überschüssigen Mengen.

Während die Beobachtungen über die Kochsalzbewegung zu unserer Fragestellung nicht wesentlich sind, so sei noch der von Magnus gemachten Feststellung Erwähnung getan, daß der Wasserbewegung vom Blut nach den Geweben vielfach Bewegungen des Eiweißes parallel gehen, die nicht unbeträchtlich sind. Der Eiweißverlust kann in solchen Fällen bis auf 28% steigen, wobei der Harn stets eiweißfrei blieb. Von Starling wird die Annahme gemacht, daß es sich bei diesen Eiweißaustritten um räumlich getrennte Prozesse handelt, indem an einer Stelle des Körpers eine eiweißreiche Lymphe die Gefäße verläßt (in der Leber), an anderer Stelle dafür desto mehr eiweißfreies resp. -armes Wasser aus den Geweben ins Blut strömt. Die Annahme, daß die Endothelien der Blutgefäße für Eiweiß nicht durchlässig sind, besteht demnach nicht zu Recht. Freilich ist darauf hinzuweisen, daß durch die hochgradigen Wasserbelastungen von Magnus die physiologischen Verhältnisse bereits überschritten sind, und daß es fraglich erscheint, inwieweit die Funktion der Endothelien dadurch als beeinträchtigt gelten muß.

Den inneren Austausch des erwachsenen Menschen verstehen wir im Zusammenhang mit den Magnusschen Beobachtungen im Experiment zweifellos besser. Freihaltung des Blutes von Flüssigkeit bei Mehrbelastung ist das Grundgesetz der ganzen Wechselbeziehungen. Es stehen getrennte Reserven von Wasser und Kochsalz dem Körper zur Verfügung, die dazu dienen, das Blut in der kürzesten Zeit von seinen Mehrlasten zu befreien, wenn solche — bei intravenösen Infusionen — schon eingetreten sind, oder aber vor Mehrbelastung zu behüten — bei peroraler abundanter, d. h. den Bedarf überschreitender Flüssigkeitszufuhr. In allen Fällen führt, das ist ein Gesetz, das sich aus den Magnusschen ebenso ergibt wie aus den Veil-Regnierschen Versuchen, hypotonische Flüssigkeit oder perorale Zufuhr von mineralfreiem Wasser (Brunnenwasser) oder Infusionen von zwar isotonischen Flüssigkeiten, deren Isotonie aber nicht mittels der physiologischen Kristalloide im physiologischen Verhältnis, sondern mittels Zucker oder neutralen Salzen wie Glaubersalz hergestellt ist, zur Mobilisierung des Kochsalzes in den Gewebsdepots und infolge

der nun eintretenden Diurese zur Demineralisation, abnorm kochsalzhaltige Flüssigkeiten zur Deshydratation der Gewebe (s. hierüber auch Tabelle 10, Versuchsperson A unter 24. 11., Wasserverlust des Organismus durch Extrazulage von 20 g bei verminderter Wasserzufuhr um 1750 g). Dabei macht sich eben diese Mobilisierung in Erhöhung des osmotischen Druckes und Erhöhung des Aschegehaltes des Blutes sicherlich nicht nur ausnahmsweise geltend.

Die Hermann Straußschen Untersuchungen bringen in ihren wesentlichen Befunden dieselben Beobachtungen, wenn sie auch das Gesetzmäßige, das in diesen Dingen liegt, eher zu verwischen als sachlich herauszuarbeiten geeignet sind.

Über die Bedeutung der von Magnus und auch von Starling betonten Eiweißwanderung vom Blut nach den Geweben und zurück werden die neueren Untersuchungen Schades, Ellingers u. a. Aufschluß geben.

Haben schon die das physiologische Maß beträchtlich übersteigenden Zufuhren von Wasser das Blut nur kurze Zeit zu verdünnen vermocht, so ist unter physiologischen Verhältnissen das Blut durch Zufuhr von Wasser überhaupt nicht veränderbar, ebensowenig wie es in wesentlichem Grade durch mäßige Einschränkung der Wasserzufuhr ist.

Viel maßgebender für den Wassergehalt des Blutes als die Zufuhr des Wassers ist, wie aus den Untersuchungen W. H. Veils hervorgeht, die Zufuhr von Kochsalz. Der Wassergehalt des Blutes variiert in nennenswertem Umfange, je nachdem salzarme bzw. -freie oder salznormale Kost verabreicht wird. Bei der gewöhnlichen kochsalzmittleren Ernährung kann die Gesamtblutmenge bis nahezu einen Liter mehr betragen, als wenn das Kochsalz der Nahrung entzogen wird, sofern wir unter diesen Verhältnissen mit konstanten Eiweißwerten des Blutes rechnen dürfen. Nach den Untersuchungen W. H. Veils (Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 113, S. 232) hat es diesen Anschein, Serumeiweiß wie Hämoglobingehalt verändern sich gleichsinnig so, daß eine Zunahme des Eiweißes von 7 auf 7,7%, dessen Hämoglobin von 89 auf 96,5 und 98% eintritt. In neuester Zeit veröffentlicht aber Nonnenbruch Untersuchungen, nach denen die Zählung der roten Blutkörperchen mittels der Bürkerschen Zählkammer in diesen Fällen von Eiweißverschiebungen des Serums gleichbleibende Erythrozytenzahlen ergab, und sucht den Schluß zu ziehen, daß eigentlich weniger von Wasserverlusten unter Verminderung der Gesamtblutmenge die Rede sein könne, sondern daß vielmehr eine Hyperproteinämie vorliege. Solange nicht Gesamtblutmengenbestimmungen Klarheit über gleichbleibende oder wechselnde Blutmengen unter den geschilderten Bedingungen ergeben, läßt sich weder die eine, noch die andere Anschauung, weder die Kochsalzplethora Veils noch die Hyperproteinämie Nonnenbruchs sicher beweisen. Sowohl Eiweiß als Formelemente haben einen wie wir durch Magnus und Starling einerseits, durch Kohnstein und Zuntz andererseits wissen, inkonstanten bzw. nicht ganz konstanten Charakter.

Wie groß die Wirkung der Kochsalzentziehung aus der Nahrung auf den Eiweißgehalt des Blutes werden kann, zeigt Abb. 4.

Gibt uns in der der Abb. 4 zugrundeliegenden Beobachtung die Körpergewichtskurve einen Anhalt für die Flüssigkeitsbilanz des gesamten Körpers, so können wir an der Serumeiweißkurve die Flüssigkeitsverschiebung im Blute

ablesen. Die Reduktion des Kochsalzes in der Nahrung auf ein Minimum ist von einem erheblichen Wasserverlust begleitet (siehe S. 666 ff. dieser Abhandlung), der in den ersten 48 Stunden 2600 g beträgt. Dieser Wasserverlust erfolgt augenblicklich. Der Wassergehalt im Serum dagegen vermindert sich erst 24 Stunden nach der Reduktion, dann allerdings stark. Nach der Serumeiweißkurve schätzungsweise berechnet beträgt der Wasserverlust des Serums, der nunmehr eintritt, wenn wir die Gesamtserummenge auf 60 % des Blutes ansetzen, etwa 1000 g, eine Zahl, die eine Vorstellung von der gewaltigen Plethora gibt, die in Verbindung mit der gewöhnlichen kochsalzreichen Kost vorhanden zu sein scheint. Der Grund, warum die Wasserverschiebung im Blute später in Erscheinung tritt als der Wasserverlust des Gesamtkörpers, klärt sich durch die Berücksichtigung des Kochsalzwechsels auf. Trotz fast sistierter Kochsalzzufuhr aus

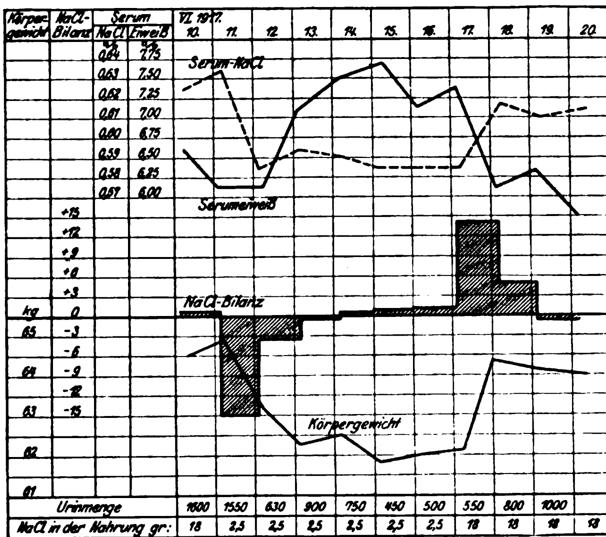


Abb. 4. Wasser- und Kochsalzbewegung im Organismus beim Übergang von kochsalzreicher zu kochsalzarmer Kost und umgekehrt.

dem Darm bleibt das Kochsalzangebot für die Nieren zunächst so groß, daß die Kochsalzbilanz während der nächsten 24 Stunden nach der Entziehung stark negativ wird. Es ist das verständlich; denn all das Wasser, dessen Verluste wir bereits vermerkt haben, hat Kochsalz in Lösung gehalten. Während das Wasser größtenteils extrarenal den Körper verläßt, muß das zugehörige Kochsalz den renalen Weg gehen. Die Zahlen entsprechen sich gut: Dem 1600 g betragenden Wasserverlust am 1. Tage stehen 15 g Kochsalzverlust gegenüber, was eine physiologische Lösung von ca. 0,95 % NaCl voraussetzen ließe. Dieses Kochsalzangebot an die Niere spricht sich bemerkenswerterweise in der zunächst noch bestehenden Kochsalzplethora aus. Die Eindickung des Blutes setzt erst mit der Bilanzierung des Stoffwechsels ein.

In dieser Weise stellen sich die Vorgänge dar, wenn man davon ausgeht, daß die Verminderung des Wassergehaltes des Blutes einer Verminderung der

Gesamtblutmenge entspricht. Nimmt man aber mit Nonnenbruch an, daß die Gesamtblutmenge gleich bleibt, der Wassergehalt aber sich durch Eiweißeinwanderung verschiebt, so bleibt nur die Annahme übrig, daß das Eiweiß an die Stelle des Kochsalzes im Blute tritt und das durch das Freiwerden des Kochsalzes freiwerdende Wasser bindet. Diese Annahme muß vor allem deshalb gezwungen erscheinen, weil die zeitlichen Verhältnisse der vermehrten Kochsalzabgabe im Vergleich zu der -einnahme, desgleichen auch der Gesamtwasserverlust des Körpers so genau mit den Umwälzungen im Wasserhaushalt des Blutes zusammenstimmen, so daß die früher von Veil gemachte Erklärung sich wie von selbst ergibt. Sofern die Blutkörperchenzählungen Nonnenbruchs wirklich stimmen — an und für sich sind ja die Fehlerquellen der Zählmethode der Blutkörperchen ungleich viel größer, als die von W. H. Veil benutzte physikalische Methode der refraktometrischen Bestimmung des Blutes, so ist doch auch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die blutbildenden Organe auf den Kochsalzentzug sich in gewisser Weise einstellen; Nonnenbruch umgeht eigentlich bisher jegliche Diskussion der physiologischen Konsequenzen seines Standpunktes für das große Ganze des Wasserhaushalts.

Es ist natürlich von Interesse, ob die beim Wechsel des Kochsalzgehaltes der Nahrung beobachteten Schwankungen im Wassergehalt des Blutes auch bei einmalig vermehrter größerer Kochsalzzulage bei im übrigen kochsalznormaler Ernährung (probatorische Kochsalzbelastung) eintritt. In der Tat ist dieser Vorgang während der Ausscheidung der zugeführten Kochsalzmenge, meist also innerhalb von 24 Stunden zu beobachten. Diese Blutverdünnung ist sogar ganz gesetzmäßig; sie fehlt nur, wenn eine Veränderung des Wasserbestandes im Körper anzunehmen ist, beispielsweise beim Diabetes insipidus.

Im übrigen aber liegen die Verhältnisse doch so, daß das Verschwinden der W. H. Veilschen Kochsalzplethora bzw. der Hyperproteinämie nach Nonnenbruch an einen recht weitgehenden Entzug des Kochsalzes aus der Nahrung geknüpft ist, etwa an Stufe III oder IV v. Noordens und von H. Strauß. Solange sie fehlt, wird Kochsalz retiniert; von dem Moment aber, in dem sie sich zeigt, werden Kochsalzzulagen bis zu 20—30 g prompt renal ausgeschieden. Daß bei kochsalzgenügender bzw. -reicher Kost Kochsalzzulagen ohne weiteres ausgeschieden werden, wissen wir seit von Hoeßlins Untersuchungen hierüber. Der Umstand, auf den es hierbei anzukommen scheint, ist die Kochsalzbindung in einem dünneren, eiweißärmeren Plasma. Wahrscheinlich ist die Kochsalzplethora im Blute bzw. die wässerigere Beschaffenheit des Blutes bei Kochsalzreichtum desselben ein Spiegelbild des Wassergehaltes der Gewebe. Bei der Erörterung der Bilanzverhältnisse wurde bereits davon gesprochen, daß der Wechsel im Kochsalzgehalt der Nahrung zu Wasserverlusten des Körpers führt. Diese übersteigen regelmäßig den Betrag der Plethora im Blute. Die Abb. 4 läßt die hier in Betracht kommenden Verhältnisse deutlich erkennen. Das Körpergewicht fällt ab, ehe der Eiweißgehalt des Blutes zunimmt. Selbstverständlich erfolgt dieser Abgang von Wasser auf dem Wege des Blutes, sei es renal, sei es extrarenal. Aber im gleichen Maße strömt Wasser aus dem Gewebe ins Blut nach, so daß erst nach Abgabe des Gewebswassers, der Gewebeplethora nun auch die Plethora des Blutes verschwindet. Die unendliche Bedeutung des Kochsalzes für den Wasserbestand des Organismus, dessen Abhängigkeit von diesem, geht klar hieraus hervor.

Wie man sieht, ist in diesen Beobachtungen auch die Berührung mit den Toblerschen Befunden und Ansichten gegeben. Das was von Tobler das Reduktionswasser genannt wurde, wurde von W. H. Veil als Kochsalzplethora der Gewebe und des Blutes bezeichnet. Die kochsalznormale Kost, normal für den Menschen, der eine gewisse Kultur in der Zubereitung seiner Speisen besitzt, vermehrt den Flüssigkeitsbestand des Körpers um ein bestimmtes leicht mobilisierbares und wenig festhaftendes Quantum. Es wäre eine lohnende Aufgabe, hier vergleichende Untersuchungen anzustellen und zu erforschen, worauf diese „Kochsalzkultur“ zurückzuführen ist. Sicherlich ist sie natürlichen Bedürfnissen entsprungen, denn eben dieses Reduktionswasser spielt doch bei allen Flüssigkeitsverschiebungen im Körper eine äußerst wichtige, sozusagen praktische Rolle. So sehen wir auch in der Tat, daß das Salz im Leben des Menschen, auch des primitiven Menschen, zu den bedeutungsvollen Dingen gehört, an die er gewisse heilige Vorstellungen knüpft, seine Wichtigkeit bringt er damit zur Anschauung, daß er es mit dem Brot zusammen, Salz und Brot als Sinnbild des heimischen Herds aufführt; die Empfindlichkeit des Mangels der Salzarmut muß ihm als besonders schwer vorgeschwebt haben wie die des Brotmangels. Wann ist dieses Bedürfnis entstanden? Hängt es mit der Denaturierung der Nahrungsmittel durch das Kochen zusammen oder bestand das Bedürfnis bereits, als nur rohe Speisen genossen wurden? Ist es ein Beweis dafür, daß der Mensch eigentlich zu den Pflanzenfressern gehört, und trifft die Annahme v. Bunges zu, daß die Menge der in den Vegetabilien eingeführten Kalisalze für dieses Kochsalzbedürfnis maßgebend ist?

4. Die treibenden Kräfte des Wasserhaushaltes.

Zogen wir im Vorausgehenden in den Bereich unserer Betrachtung den Wassergehalt der einzelnen Körperteile, die Bilanzverhältnisse im Wasserhaushalt, die Beziehungen des Gewebswasserwechsels zum Bilanzwechsel und zum Blute, so traten uns bereits in mannigfacher Form die treibenden und retardierenden Kräfte des inneren Wasserwechsels entgegen. Aber es bedarf hier doch einer eingehenderen Darlegung der Verhältnisse, mit denen wir es zu tun haben.

Ehemals interessierte diese in der Hauptsache vom anatomischen Standpunkt, entsprechend dem Charakter der alten Anatomie mit starker Beziehung zu den physiologischen Bedürfnissen, die jedem unserer großen alten Anatomen ihrer allgemeinphysiologischen Denkweise gemäß selbstverständlich war. Blut- und Lymphbahnen waren die Kanalsysteme, in denen der Transport der Flüssigkeiten erfolgte, wobei die Vasa serosa engste, unsichtbare Verbindungen zwischen Lymph- und Blutgefäßen darstellten, die zwar Plasma, aber keine Körperchen durchtreten lassen sollten. Die Lymphbahn war dabei als abgeschlossener Kreislauf gedacht wie die Blutbahn und nur das System der klappenführenden, von zartestem Endothel ausgekleideten Lymphgefäße (V. v. Ebner) dazu gerechnet. Die Entdeckung von Recklinghausens in Gestalt von eigenartigen Aussparungen der Silberimprägnierung im Bindegewebe (Centrum tendineum des Zwerchfells von Meerschweinchen) führte zunächst zu der Annahme eines dritten Systems, des Saftkanalsystems. Dieses sollte zwischen den Bindegewebszellen, die man sich als mit plasmaähnlicher Flüssigkeit gefüllte Bläschen dachte, durch deren Wandung begrenzt liegen, mit den

Zellen selbst durch deren Ausläufer in Verbindung stehen, wie diese wiederum mit den Blutkapillaren direkte Verbindung haben sollten. So lag also ein geschlossener Kreislauf vor, der Plasmastrom (Leydig).

Die Recklinghausensche Annahme konnte jedoch nicht aufrecht erhalten werden, da die Aussparungen der Silberimprägnierung nicht auf einem Kanalsystem beruhen, sondern die Negativbilder von Bindegewebszellen sind (Kölliker, Kühne, Engelmann, Rollet, Ranvier, v. Ebner, Klemensiewicz). So kann man zwar von Saftlücken sprechen, in denen ein Gewebsstrom stathatt; ein Kreislauf im alten Sinne ist nicht nachweisbar.

Entsprechend der Bedeutung des Gewebsaustausches — früher speziell mit Rücksicht auf die Ödemfrage — versuchte man sich eine Vorstellung von diesem dadurch zu machen, daß man den Lymphstrom in größeren präformierten Gängen zur Beobachtung brachte. C. Ludwig untersuchte zunächst den Lymphstrom an den durch Ligatur des Plexus pampiniformis hervortretenden Lymphgefäßen des Samenstrangs (in Gemeinschaft mit seinem Schüler Tomsa). Meist wurde zur Untersuchung bis auf den heutigen Tag die Ductus-thoracicus-Lymphe verwandt. Nach der auf Grund seiner Versuche gewonnenen Ansicht Ludwigs bedingt der Unterschied des Druckes in den Blutkapillaren und in den Lymphräumen den Austritt des Lymphserums. Der Blutdruck ist danach für den Lymphstrom maßgebend. Durch Filtration wird aus dem Blutgefäßsystem die Lymphe gewonnen. Die ursprünglich abgeschiedene Flüssigkeit, die sogenannte primäre Lymphe (Ernährungstranssudat — Klemensiewicz) kann nach der Ansicht Ludwigs dadurch verändert werden, daß sie mit den festen Teilen der Gewebselemente und von den Flüssigkeiten, die die Gewebe durchtränken, vermischt wird.

Die Filtrationstheorie Ludwigs wurde in sinnreicher Weise mit Hilfe von schematischen Apparaten und dadurch ermöglichten Messungen von Körner und von Klemensiewicz ausgebaut und dargetan, wie zunächst der arterielle Blutdruck größer ist als der Gewebedruck, wie dann der arterielle Blutdruck sich an irgendeiner Stelle des Kapillargebietes verliert und zunehmend der Blutdruck vom Gewebedruck dominiert wird. Durch diese Druckdifferenzen erst, auf die unabhängig von Körner Landerer aufmerksam machte, kann es zu kontinuierlichem Fließen der Gewebsflüssigkeit kommen. Filtrations- und Gewebedruck sind also zunächst wichtige Faktoren für die Bewegung des Gewebsstroms. Wenn dann später Heidenhain die Lehre vom Einfluß des Filtrationsdrucks auf die Bildung der Ductus-thoracicus-Lymphe einschränken zu können glaubte, da Kompression der Aorta und Herabsetzung des Drucks in der Aorta auf Null kein Versiegen des Lymphstroms im Ductus thoracicus zur Folge hatte, so entkräftete Starling diesen Einwand, indem er zeigte, daß es für die Thorazikuslymphe nicht auf den Aorten-, sondern auf den Pfortaderdruck ankomme. Neuerdings wird durch H. Schade die Bedeutung dieser Druckverhältnisse durch Messungen auf das ihr im Vergleich mit anderen Kräften zukommende Maß gestellt.

Gewisse Wirkungen nun auf den Lymphstrom, die mit dem Filtrationsdruck nicht das mindeste zu tun haben, hob Heidenhain hervor und knüpfte daran die Vorstellung von Sekretionsvorgängen durch die Endothelzellen der Kapillaren. Solche Wirkungen waren bereits aus dem Institut Ludwigs selbst

durch Brasol bekannt geworden. Brasol beobachtete nach intravenöser Injektion von konzentrierten Zuckerlösungen einerseits Vermehrung von Zucker und Wasser in der Lymphe, andererseits eine starke Hydrämisierung des Blutes. Heidenhain führte daneben andere Substanzen auf, Krebsmuskel-, Blutegel-, Hundeleberextrakte, Peptonlösungen usw. (Lymphagoga I. Ordnung), deren intravenöse Einspritzung einen vermehrten Abfluß der Ductus-thoracicus-Flüssigkeit im Gefolge hatte, dadurch daß sie die Sekretion der Kapillarendothelien anregten. Ebenso erklärte er die Wirkung kristalloider Substanzen wie Zucker, Harnstoff, Kochsalz (Lymphagoga II. Ordnung). Schon Heidenhain ventilierte die Frage der Infusion gerade für die Erklärung der Wirkung der letzteren Körper. Aber erst Cohnstein rückte die Vorgänge der Infusion so in das Bereich der Beachtung, wie es ihr gebührt. Er stellte neben die Bedeutung der Ludwig-Starlingschen hydrostatischen Druckunterschiede die Bedeutung der chemischen Differenzen zwischen dem Kapillarinhalt und der sie umgebenden Flüssigkeit. Das Ineinandergreifen dieser beiden Vorgänge, Filtration + Diffusion nennt Cohnstein Transsudation. Für diese diffundierenden Strömungen ist der osmotische Druck, der im Inneren der Kapillaren, und derjenige, der in ihrer Umgebung herrscht, maßgebend.

Andererseits aber warf Asher neue Gedanken in die Diskussion, indem er an die gegensätzliche Bestimmung der Lymphe erinnerte, der ernährenden einerseits, der reinigenden, entschlackenden andererseits. Die Bedeutung der Zellen selbst, die ernährt, die von Stoffwechselschlacken gereinigt werden müssen, für die Lymphströmung wird damit ins Licht gerückt. Zu seinen besten Stützen dieser Auffassung rechnen die Beobachtungen, wonach die Lymphagoga I. Ordnung Heidenhains zugleich die Gallensekretion stark anregen und umgekehrt, daß Gallensekretionsbefördernde Mittel wie Natrium glycocholicum oder Hämoglobininjektionen die Ductus-thoracicus-Lymphe vermehren. In der Betonung der Gewebetätigkeit selbst, der Tätigkeit der Lymphdrüsen, der Leber usw. für die Bereitung der Lymphe und ihrer Mengenverhältnisse beruht also diese zellularphysiologische Theorie Ashers.

Die Gedanken Ashers haben die Heidenhainschen Vorstellungen in maßgebendster Weise ergänzt bzw. modifiziert, und wenn heute R. Meyer-Bisch, ein Schüler Erich Meyers, die Ansicht ausspricht, daß die Lehre Heidenhains trotz Ashers im wesentlichen noch auf dem Niveau der Heidenhainschen Theorie stehe, so liegt hierin doch eine starke Überschätzung der ganzen Vorstellungsweise Heidenhains zuungunsten derer Ashers. Die Lehre von der Sekretion der Endothelien kann heute doch nur mehr eine vergleichsweise Vorstellung von dem geben, was zwischen Endothelien und Geweben vor sich geht, entbehrt aber doch als realer Vorgang jeder Stütze; schon anatomisch-histologisch hat diese Vorstellung etwas geradezu Unmögliches. Erst durch Asher wurden positive Größen eingefügt, von denen heute nicht mehr abgesehen werden kann. Ja man möchte sagen, selbst die Lehre von der Protoplasmaaktivierung, von der Proteinkörperwirkung im Weichardt-Starkenströmschen Sinn (Wirkung der „chemisch-differenten Substanzen") ist ja unter anderem Namen, in einem der Mode angepaßten, etwas veränderten Kleid das, was Asher als zellularphysiologische Theorie begründet hat, Einwirkung der Tätigkeit der Organe und Zellen auf den Lymphstrom,

Wirkung der Heidenhainschen Lymphagoga auf die spezifische Tätigkeit der Zellen und Organe. Vielleicht liegt in der Wirkung der Lymphagoga auf die Tätigkeit der Organe, speziell der Leber eine Art von Selbststeuerung des Wasserhaushalts, insofern von hier aus und durch die Wirkung der Lymphagogenstoffe der Eiweißgehalt des Blutes, vielleicht auch der Zellen selbst reguliert wird; diesen aber kommt ohne Zweifel größte Bedeutung für den Wasserhaushalt zu, gemäß den wasserbindenden Eigenschaften des biochemischen Kolloids κατ' ἐξοχήν, eben des Eiweißes. Die Beobachtungen Nonnenbruchs werden hier die Anknüpfung an den Fragenkomplex des Wasserhaushalts in weitertragender Bedeutung finden, als von Nonnenbruch selbst heute zum Ausdruck gebracht wird.

Besondere bedeutungsvolle Kräfte für den Wasserhaushalt liegen in der zuerst von Ad. Czerny an Tieren entdeckten Wirkung der intravenösen Injektion von Gelatine oder von Gummi arabicum. Es zeigte sich, daß diese von einem Wasserstrom aus dem Gewebe ins Blut gefolgt war. Die Versuche wurden von Lazarus Barlow und von Cohnstein mit demselben von Czerny beobachteten Ergebnis nachgeprüft. Heute sind sie modern geworden und haben auch therapeutische Konsequenzen gezeitigt (Kestner, W. M. Baylіß).

Über die Bedeutung dieses Faktors beim Flüssigkeitsaustausch zwischen Blutbahn und Gewebe, über „die Größenordnung des dadurch bedingten Flüssigkeitsstroms" verdanken wir nun Ellinger wichtige Beobachtungen, die er gemeinsam mit seinen Schülern angestellt hat. Dazu diente ihm zunächst eine Modifikation des Laewen-Trendelenburgschen Präparates, wie sie im Prinzip bereits von Gaskell benutzt und neuerdings von Pissemski angegeben worden ist. Die Versuchstechnik beschreibt Heymann genauestens.

Die Durchspülung des Präparats (Unterleib des Frosches von der Aorta aus, Auffangen der durch die Vene abfließenden Flüssigkeit) mit Frosch-Ringerlösung (NaCl 6,0, KCL 0,75, $CaCl_2$ 0,1, Aqu. dest. 1000,0, $\Delta = -0{,}36^\circ$, also ohne $NaHCO_3$-Zusatz, Führer) führt zu einer deutlich positiven Wasserbilanz wie nachfolgende Tabelle 16 (nach Ellinger) zeigt.

Schon ein Zusatz von Serum zu der Ringerlösung bewirkt aber, wie aus Tabelle 17 hervorgeht, eine negative Wasserbilanz. Der Zusatz des Serums wirkt also wasseranziehend. Davon, daß es sich hier um eine Wirkung des osmotischen Druckes handelt, kann nicht die Rede sein, da die Wirkungen von unverdünntem und verdünntem Pferdeserum mit ihm isotonischer Ringerlösung verglichen wird.

Tabelle 16.

Durchspülung des Pissemski-Ellingerschen Frosch-Präparats mit Frosch-Ringerlösung und Wirkung auf die Wasserbilanz (nach Ellinger).

Dauer in Minuten	Bein	Durchströmt mit	Zufuhr	Abfluß	Flüssigkeitsbilanz	Gewicht nebst Tara	Gewichtsbilanz
0	—	—	—	—	—	121,8	—
2	r.	Frosch-Ringer	10,7	10,0	+ 0,7	122,5	+ 0,7
2	l.	„ „	9,8	8,9	+ 0,9	123,3	+ 0,8
2	l.	„ „	11,2	10,5	+ 0,7	124,1	+ 0,8
2	r.	„ „	8,7	8,1	+ 0,6	124,6	+ 0,5

Tabelle 17.

Vergleich der Durchspülungswirkung von Ringerlösung mit Serumzusatz und Ringerlösung, die durch Kochsalzzusatz mit der Ringerserumzusatzlösung isotonisch gemacht wird (nach Ellinger).

Dauer in Minuten	Bein	Durchströmt mit	Zufuhr	Abfluß	Flüssigkeitsbilanz	Gewicht	Gewichtsbilanz	
						26,7		
5	l.	Ser.-Ringer $^3/_{10}$	7,0	7,2	— 0,2	26,3	— 0,4	— 0,9
10	l.	„ $^3/_{10}$	10,1	10,5	— 0,4	25,8	—0,5	
5	r.	Ringer + 0,1%NaCl	—	—	—	26,3	+ 0,5	+ 0,2
10	r.	„ + 0,1%NaCl	—	—	—	26,0	— 0,3	

Noch mehr fällt der folgende Versuch bei Verwendung von Säugetierringer und reinem Pferdeserum in die Augen.

Tabelle 18.

Wirkung der Durchspülung von Säugetier-Ringerlösung und im Vergleich dazu von reinem Pferdeserum auf die Wasserbilanz (nach Ellinger).

Dauer in Minuten	Bein	Durchströmt mit	Zufuhr	Abfluß	Flüssigkeitsbilanz	Gewicht	Gewichtsbilanz	
						26,4		
7	l.	Säugetier-Ringer	28,1	21,8	+ 6,3	32,4	+ 6,0	+ 8,6
8	l.	„ „	27,1	14,5	+ 2,6	35,0	+ 2,6	
7	r.	Ser. per.	13,1	13,6	— 0,5	33,8	— 1,2	— 1,8
8	r.	„ „	8,7	9,4	— 0,7	33,2	— 0,6	

Mit Heranziehung der Kräfte des osmotischen Druckes ist auch die Wirkung einer kolloidalen Lösung wie des Serums im Wasserwechsel nicht erklärlich; die Kräfte, die hier mit im Spiel sind, sind dieselben, die auch die Ad. Czerny-Kestner-Baylißsche Gummilösung auszeichnet. Ganz ebenso wie die Kolloide innerhalb der Blutbahn wirksam sind, so sind sie es auch außerhalb derselben; injizierte Ellinger vor Anfertigung des Froschpräparates dem noch lebenden Frosch in den einen Schenkel 0,5—1,0 ccm verdünntes froschisotonisches Serum oder reines Serum, in das andere Bein dieselbe Menge Frosch- oder Säugetier-Ringerlösung, so zeigte sich, daß stets das Bein, dessen Eiweißgehalt erhöht wurde, bei der Durchspülung mit Ringerlösung viel stärker ödematös war als das andere.

Setzt man nun einer kolloidalen Lösung so viel Kristalloide zu, daß der osmotische Druck der Flüssigkeit auch nur geringgradig erhöht wird, und benutzt man diese Flüssigkeit zur Durchströmung, so erhöht man hiermit die wasseranziehende Wirkung des Kolloids; zu der wasserbindenden Wirkung der Kolloide addiert sich die wasseranziehende Wirkung der osmotisch-isotonischen Lösung. Die kolloidale Wirkung des Serums aber läßt sich durch Zusatz eines anderen Kolloids auch noch wesentlich erhöhen, z. B. von 2% Gummi arabicum.

Wurde das mit Ringerlösung ödematös gemachte Bein des Froschpräparates rechts mittels 25%iger, also hochgradig hypertonischer Lösung von Traubenzucker, links mit Serum — 2%iger Gummi-arabicum-Lösung — durchspült, so erzielte letztere Lösung einen Flüssigkeitsentzug von 1,4 g gegenüber einem Flüssigkeitsentzug von 0,3 g durch die osmotisch viel wirksamere Traubenzuckerlösung, deren 35 Atmosphärendruck 7 Atmosphärendruck der Gummiserumlösung gegenüberstand.

Solche Vergleiche zeigen, daß man den von den Eiweißkörpern und anderen Kolloiden ausgehenden Druck bis zu einem gewissen Grade messen kann. Der Vergleich einer Froschringerlösung (s. oben), mit destilliertem Wasser auf die Hälfte verdünnt ($\Delta = -\frac{0{,}360}{2} = 0{,}180$), gegenüber salzfreiem dialysiertem Serum ergab innerhalb der Fehlergrenzen gleichen Wasseraustritt aus den Geweben. So ist also das Wasserbindungsvermögen des dialysierten Serums gleich dem einer Salzlösung von $\Delta = -0{,}18^0$ C = einem osmotischen Druck von 1,2 Atmosphären. Der osmotische Druck der Serumeiweißkörper müßte also 60 mal so groß sein, als ihn Starling fand, wenn eben dieser maßgebend für das Wasserbindungsvermögen wäre, wie Starling annahm. Wirksam ist der Quellungsdruck der gelösten Eiweißkörper, der Eiweißsole.

Unter den Triebkräften der Flüssigkeitsverschiebungen kommen also neben dem hydrostatischen Druck, unter dem diese Spülung erfolgt (Filtrationsdruck) — diesem wirkt zunächst auch rein mechanisch die Gewebsspannung entgegen — „die Diffusionsvorgänge, die Osmose und der Quellungsdruck der gelösten Kolloide diesseits und jenseits der Gefäße“ in Betracht. Die Bedeutung des Quellungsdrucks der Gele, d. h. der Gewebszellen selbst, z. B. in den Froschversuchen der Muskelfibrillen scheint hinter der der Sole zurückzutreten. Diese ziehen den Flüssigkeitsstrom nur an sich, wenn die durchspülten Flüssigkeiten stärkere Abweichungen der Isotonie aufweisen. Die Beschaffenheit der Grenzschicht gestattet bei Isotonie keine Schwellung und keine Schrumpfung. Selbst bei den von Heymann beschriebenen Säure- oder Alkaliödemen spielt der vermehrte Quellungsdruck der Eiweißsole der Gewebsflüssigkeit eine wichtigere Rolle als die Quellung der Gele, wie man sich leicht aus mikroskopischen Präparaten überzeugen kann. „Osmotischer und Quellungsdruck, der in den durch die Kapillarwand getrennten Flüssigkeiten herrscht, bedingt also in erster Linie die Flüssigkeitsbewegungen, die einem Zustand des Gleichgewichts der Summe dieser beiden Größen diesseits und jenseits der Gefäßwand zustreben“. Jenseits des Gefäßes wirkt der Quellungsdruck der Gewebsflüssigkeit, Gewebssole, wie der der Gewebszellen, Gewebegele; ihm addiert sich als hier maßgebender wie im Blute der höhere osmotische Druck, der aus dem Abbau hochmolekularer Verbindungen resultiert. Dann aber ist der Quellungsdruck, der nicht nur durch die Dispersion der Teilchen, sondern auch durch ihre Ionisation bestimmt ist, hier durch kristalloide Körper und Säuren beeinflußt und verändert, d. h. erhöht; man denke an die aus den Zellen austretenden Säuren, bei Muskeln an die Phosphor- und Milchsäure, sowie die in tätigen Organen besonders reichlich gebildete Kohlensäure. Der von Asher zuerst gefundene Lymphfluß in den arbeitenden Organen dürfte in analoger Weise entstanden zu denken sein.

Die Beeinflussung der Quellung nicht organisierter Körper, wie der Gelatine ist zugleich der Ausgangspunkt für unsere Kenntnisse der Einflüsse geworden, die auf den Quellungsdruck der im Protoplasma und in der Körperflüssigkeit gelöster Eiweißkörper (Gele und Sole) wirken. Bahnbrechend waren hierfür die Untersuchungen F. Hofmeisters und seiner Schule (K. Spiro u. a.), die die Erhöhung der Quellbarkeit durch Säuren und Alkalien sowie die Begünstigung durch Neutralsalze feststellten, wobei die Anionen die hauptsächliche Wirksamkeit entfalten. Allerdings herrscht zwischen diesen beiden Größen, den Einflüssen der + H-Ionenkonzentration und denender Neütralsalze ein Quellungsantagonismus, so zwar, daß die Quellung in saurer oder alkalischer Lösung durch Neutralsalze herabgesetzt wird (vgl. hierzu Bechhold, S. 72). Quellungsantagonismus besteht außerdem aber auch noch von seiten mehrwertiger Kationen (Mg < Ca < Ba < Sr < Cu < Fe) gegenüber den einwertigen. Aller Wahrscheinlichkeit nach liegt diesen Quellungsänderungen des Eiweißes wie den anderen genannten Stoffen (Gelatine usw.) ihre amphotere Natur zugrunde. Gleichzeitig schwache Säuren und schwache Basen, bilden sie unter dem Einfluß von Säuren und Basen ionisierte Salze, die eine besondere Neigung zur Wasseraufnahme — Hydratation besitzen.

Die Kenntnis dieser kolloidchemischen Gesetze ist bekanntlich zum Ausgangspunkt weit um sich greifender Theorien pathologisch-physiologischer Vorgänge wie des Ödems geworden (Martin H. Fischer).

Ganz in Analogie zu den Quellungsvorgängen an einfachen Körpern wie der Gelatine und dem Fibrin hatte Jacques Loeb gefunden, daß Froschmuskeln in sauren und alkalischen Lösungen stärker anschwellen, als in neutralen Flüssigkeiten. Martin H. Fischer nun konstatierte, daß ein abgebundenes, außer Zirkulation gesetztes, auch abgeschnittenes, in Wasser getauchtes Froschbein mächtig an Gewicht zunimmt und sah diese wie andere Quellungsänderungen, für die er die Hofmeisterschen Gesetze von voller Gültigkeit fand, als Säurequellung durch Sauerstoffmangel an. Schon Spuren von Säuren bedingen eine Quellung, so daß es nach M. H. Fischer einen feineren Indikator auf Säuren nicht gibt, als die Quellung der Eiweißkörper.

In einer Verallgemeinerung dieser Tatsache erklärte M. H. Fischer das Ödem als einen Vorgang der Säurequellung des Bindegewebes, eine Theorie, gegen die, soweit sie generalisiert ausgesprochen wurde, mit berechtigten Gründen polemisiert wurde. Sicherlich aber ist die auf die Pathologie übertragene Lehre Hofmeisters durch M. H. Fischer auch heute noch eine Arbeitshypothese ersten Ranges.

Die Methode, mittels des Pissemski-Ellingerschen Froschpräparates den Quellungsdruck des Blutes zu beobachten, hat auf Empfehlung Ellingers einmal im Ultrafiltrationsverfahren, vor allem aber, was praktisch bedeutsamer ist, in der Bestimmung der Viskosität, deren Kenntnis von der Bedeutung für die kolloidchemischen Verhältnisse des Blutes wir Nägeli und Heß verdanken, eine Ergänzung und sogar einen gewissen Ersatz gefunden, worauf ebenfalls Ellinger und seine Schule aufmerksam machten. Zur Anwendung bei diesen in vitro-Versuchen Ellingers kam das Ostwaldsche Viskosimeter, das zwar relativ größere Flüssigkeitsmengen beansprucht wie das Heßsche, aber deutlichere Ausschläge gibt als dieses. Den Studien über den Quellungsdruck und seine Bestimmung mittels des Viskosimeters liegen nach Ellinger

folgende Überlegungen zugrunde: Die Wasserbindung in einer Eiweißlösung hängt von der Menge der gelösten Eiweißkörper (Eiweißsole) ab. Je mehr Eiweißsole in einem bestimmten Volumen vorhanden ist, desto mehr Wasser bzw. Salzlösung wird von ihr gebunden, desto weniger Salzlösung ist als „freie" Salzlösung leicht abpreßbar. Die Viskosität ist als Maß für die Wasserbindung (Hydration) oder des Quellungszustands benützbar; sie ist eine Funktion der Solmenge. Eine Herabsetzung der Viskosität um 5% entspricht einer Herabsetzung von Eiweiß von 10%, also z. B. von 7% auf 6,3% Eiweiß im Serum. Bekanntlich kann nun aber die Eiweißmenge auch aus dem Stickstoffgehalt des Serums erschlossen werden. Wenn wir demnach den Eiweißgehalt des Serums aus dem Gesamtstickstoffgehalt festgestellt haben, so können wir hieraus wiederum den Viskositätswert berechnen; bestimmen wir nun mittels eines Viskosimeters die Viskosität direkt, so ergibt sich ein Vergleich des tatsächlich gefundenen, mit dem aus dem Gesamtstickstoffgehalt gefundenen, aus dem Eiweißgehalt errechneten Werte: Quotient $\frac{\eta}{\eta o}$ (η Viskositätswert auf Wasser bezogen, Wasser = 1). Im nüchternen Zustand beträgt er beim Normalen um 1 herum, weicht höchstens um etwa 3—4% von 1 ab. Fällt er nun stärker ab, wird er also deutlicher ein echter Bruch, z. B. von 0,94 auf 0,87, so besagt dies, daß ηo größer geworden ist, der errechnete Viskositätswert zugenommen hat. Seine Zunahme ist abhängig vom Stickstoff = dem chemisch erschlossenen Eiweißgehalt. Der Eiweißgehalt eines Volumens Blut hat also zugenommen, während die tatsächliche Viskosität gleich geblieben ist; es hat also eine Zunahme der Eiweißsole in der Volumeinheit stattgefunden, d. h. eine Entquellung des Eiweißmoleküls, so daß mehr Eiweißmoleküle im selben Raume Platz haben; der Quellungszustand ist demnach herabgesetzt. Beobachten wir umgekehrt eine Steigerung des Quotienten $\frac{\eta}{\eta o}$, so daß ein unechter Bruch resultiert (z. B. von 0,94 auf 1,08), so bedeutet dies eine Verminderung der Plasmakolloide im selben Volumen Blut, d. h. also eine Zunahme des Quellungszustandes.

Haben uns die genannten Untersuchungen einen Weg gezeigt, die Quellungsvorgänge im Blut exakt zu beobachten, sie zahlenmäßig festzulegen, damit sie auch praktisch für die Pathologie und Therapie nutzbar sind, so verdanken wir eine Physiologie dieser Vorgänge auf breiterer Basis H. Schade. Der Auffassung dieses physikochemischen Forschers nach kommt dem Bindegewebe der wesentliche Anteil an den Regulationsvorgängen des Austausches zwischen Blut und Geweben zu. Es ist gewissermaßen das physikochemische Organ des Körpers. Zur physiologischen Arbeitsleistung der Organzelle ist ein Milieu erforderlich, das optimale Bedingungen für ihr Dasein, ihre Funktionstüchtigkeit erfüllt. Unter diesem Gesichtspunkt ist die Isotonie und Isoionie des Blutes zu verstehen. Nun wird mit Vorliebe schon seit langem in die Wandungen des Blutkapillarsystems, die Kapillarendothelien in einer Art von geheimnisvoller Mission die Fähigkeit verlegt, den Stoffaustausch im Sinne der Erhaltung der Isotonie und Isoionie zu bewirken. Nicht nur die Vermittlung der Durchlässigkeit, sondern eine ganz spezifische sekretorische Funktion von höchster Vollendung wird damit diesen sich schon anatomisch

rein filtrativ und nicht sekretorisch ausnehmenden Zellen zugeschrieben. Es ist eine anatomisch nicht zu vernachlässigende Tatsache, daß nirgendwo im Körper Blutgefäß- und Organzelle direkt aneinander grenzen. Als Vermittlerin zwischen beiden dient immer und überall das Bindegewebe. Dieses muß beim Transport von den Zellen zum Blut notwendigerweise durchdrungen werden. Nach der elektrometrischen Messung von Michaelis und Kramsztyk ist das Säuregefälle vom Bindegewebe nach dem Blut so beträchtlich, als den Werten von $(+H) = 1{,}5 \times 10^{-7}$ im Gewebssaft gegenüber $0{,}45 \times 10^{-7}$ im Blut von 38° C entspricht. Die Endprodukte im Zellstoffwechsel sind in ihrer Gesamtheit von saurem Charakter. Organische Säuren und vor allem die Kohlensäure kommen in Frage. Auf dem Wege zum Blute muß also eine Neutralisation erfolgen. Einen weitgehenden Ausgleich vermag das Blut selbst zu vermitteln. Bekanntlich bedarf es im Serum der 40—50fachen Menge an Alkali, um dieselbe Rotfärbung des Phenolphthaleins zu bewirken wie beim Wasser, eines 327fachen Zusatzes von Salzsäure, um Methylorange zum Umschlag in Gelb zu veranlassen, d. h. also stark sauer zu machen wie Wasser (H. Friedenthal). Aber naturgemäß reagiert die Substanz zu allererst, die zunächst mit den genannten Stoffen in Beziehung tritt, eben das Bindegewebe (Abb. 5). Seine kollagenen Fasern, die schon aus der Histologie, wie Schade richtig hervorhebt, als eosinophile, d. h. azidophil in hohem Maße bekannt sind, „entlasten die umgebende Lösung durch Säureentzug“ momentan. Es resultiert eine minimale Säurekonzentration in der umspülenden Lösung. Im selben Maße, in dem nun die geringe Säurekonzentration vom Blut neutralisiert wird, entsteht automatisch ein Rückstrom von mit + H-Ionen beladenem Wasser an die Gewebsflüssigkeit zur Erhaltung der Säurekonzentration des Gewebssaftes, rückläufig kommt es wieder zur Quellung unter Säureadsorption der Fasern usw.

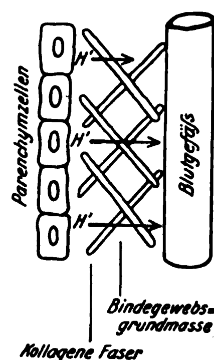


Abb. 5. Anatomisches Schema für den Stoffaustausch der Zellen zum Blut unter Vermittlung des Bindegewebes (nach H. Schade).

Sehen wir nun andererseits den osmotischen Druck im Blut zunehmen, also die Isotonie in Frage gestellt, so kommt dem so außerordentlich quellbaren Bindegewebskolloid die Fähigkeit zu, das der Herabsetzung des Drucks im Blut dienende Wasser durch Entquellung zu liefern, und zwar deshalb, weil höhere Salzkonzentrationen, wie wir schon im Ellingerschen Versuche sahen, entquellend wirken. Die umgekehrte Regulation hängt mit der Quellung bei niederer Salzkonzentration zusammen. Hier ist es nach Schade gerade die interfibrilläre Grundsubstanz des Bindegewebes, die in Aktivität tritt.

Die Funktion des Bindegewebes als der Erhalterin der Isotonie und Isoionie des Blutes steht im Mittelpunkt unserer Betrachtung von diesen physikochemischen Organen. Über die Vorgänge von Quellung und Entquellung des Bindegewebes im besonderen ist nun folgendes zu sagen: Zunächst ist hier bei H. Schade wichtig, daß die Quellung des Bindegewebes eine ungesättigte ist. Das Blut mit seiner besonderen Quellungsanlage und der mechanische Druck, d. h. der auf dem Bindegewebe lastende Druck der Gewebsspannung wirkt der Quellungssättigung der Bindegewebskolloide

entgegen. Für den Quellungszustand ist daneben aber maßgebend zunächst die Konzentration von Ionen und Molekülen in der umgebenden Flüssigkeit. Um nur die wesentlichsten Momente aufzuführen, so bedingt die unter physiologischen und pathologischen Bedingungen vorkommende H-OH-Ionenverschiebung eine Quellungsänderung (Qu.Ä.) von ca. 15%, die Variierung der Kochsalzkonzentration von 0,6 auf 1,2% ca. 3% Qu.Ä.

Zum andern ist von wesentlichster Bedeutung der Kolloid-, d. h. der Eiweißgehalt der Lösung; gemäß der klinisch-pathologischen, zur Beobachtung kommende Kolloidänderung des Serumeiweißes von 8 auf 4% beträgt die Qu.Ä. auch hierdurch bis zu 15%.

Auch der mechanische Druck ist hoch zu bewerten. 1 ccm Quecksilber bedingte bereits Qu.Ä. von 10—20%, 3 ccm von 30%, 6 ccm von ca. 40%.

Die hier bedeutungsvollen Faktoren folgen sich also in der Reihe mechanischer Druck > als H-OH-Ionen, Serumeiweiß > als Salze und Nichtelektrolyte.

Die Bedeutung der mechanischen Druckverhältnisse durch die physiologische Quellungskonkurrenz zwischen Kapillarblut und Bindegewebe erhellt aus folgendem: Für das Bindegewebe ist der mechanische Druck nur mehr eine Konstante. Anders für die Kapillaren. Hier spielt sich auf kürzestem Raume ein besonders wechselvolles Getriebe ab; zunächst überwiegt der Druck in den Kapillaren, und zwar im Bereiche seines arteriellen Schenkels infolge des hier noch wirksamen arteriellen Blutdrucks. Aus dem Serum wird Flüssigkeit mechanisch ins Bindegewebe hineingepreßt; die Druckverhältnisse gleichen sich nun aber distalwärts allmählich aus; es kommt zum Gleichgewicht; danach aber — für den Bereich der venösen Kapillaren — kehren sich die Druckverhältnisse so um, daß nunmehr Flüssigkeit blutwärts gepreßt wird. So wird also das Quellungsverhältnis des Bindegewebes zum Blut vorwiegend mechanisch bestimmt.

Für das Verhältnis des Bindegewebes zu den Parenchymzellen hingegen spielen die physikochemischen Momente die wesentliche Rolle, wie aus folgender Tabelle Schades hervorgeht.

Tabelle 19.

Quellungsantagonismus von Bindegewebe und Zelle (nach H. Schade).

	Milieuverschiebung in der Richtung				
	zum Sauren	zum Alkalischen	zum Hypertonischen	zum Hypotonischen	
Bindegewebe	—	+	+	—	+ = Quellung
Zelle . . .	+	—	—	+	— = Entquellung

Diese antagonistische Anpassung macht das Bindegewebe zur Symbiose mit den Organzellen in besonderer Weise geeignet.

Die kolloidchemische Forschung, die physikochemische Betrachtungsweise hat unsere Kenntnis vom inneren Wasserwechsel in einem Maße befördert, wie es in der anatomischen Ära auf Grund nur mechanischer Vorstellungen vergeblich erstrebt worden war. Nunmehr erscheint uns das ganze System zwar

in anatomischer Beziehung komplizierter als es früher gedacht war, aber das Prinzip, nach dem es arbeitet, verhältnismäßig einheitlich. Die großen Bewegungen im Wasserwechsel dürften sich direkt zwischen Blut und Gewebe abspielen. Auch die Ductus-thoracicus-Lymphe spiegelt sie bis zu einem gewissen Grade wieder; aber nicht entfernt gibt ihre Beobachtung ein Bild von den immensen Bewegungen, die ohne Unterbrechung zwischen Blut, Geweben und Zellen statthaben. Gerade für den Wasserwechsel scheint das Lymphgefäßsystem von untergeordneterer Bedeutung, während es für den Eiweiß-, Fett- und Lipoidstoffwechsel, die Immunitätsfragen usw. wahrlich von großer Wichtigkeit ist. Hier liegt dann schließlich doch deren große Bedeutung auch dem Wasserwechsel gegenüber: die Erhaltung des Eiweißgehaltes des Blutplasmas, der auf dem Lymphwege durch die Tätigkeit der Organe speziell der Leber garantiert zu sein scheint. Sehen wir auf die Einfuhr stark lymphagoger Stoffe I. und II. Ordnung hin neben größeren Flüssigkeitsmengen relativ und absolut größere Eiweißmengen als sonst ausfließen, so schützt das Eiweiß als Kolloid das Blut vor der Wirkung der gleichzeitig einströmenden Kristalloide, die Wasserverluste durch die Niere bedingen würden.

5. Wirkung der endokrinen Produkte auf den Wasserwechsel.

Es kommt nun für die Verhältnisse des tierischen Organismus zu allen den genannten Momenten bekanntermaßen noch ein letztes, der Einfluß bestimmter Substrate, die in den endokrinen Drüsen gebildet werden, auf den Stoffwechsel, auch auf den Wasserwechsel. Wissenschaftlich und praktisch muß dieser berücksichtigt werden.

Am sinnfälligsten erschien ihr Einfluß in Fällen, wie dem strumipriven Myxödem oder der hypophyseopriven Dystrophia adiposo genitalis, die bezüglich des Gewebstonus manche Ähnlichkeit mit dem Myxödem aufweist. Danach wirken die spezifischen Körper von Schilddrüse und Hypophyse mindestens auf das Bindegewebe und die Zellen der Haut quellungsvermindernd ein, da ihr Fehlen mit einer Art von sichtbarer Schwellung der Elemente des Unterhautzellgewebes und der Haut selbst einhergeht.

a) Die Schilddrüse.

Die Zunahme der Harnmenge bei Darreichung von Thyreoidin an Myxödemkranken betont schon Magnus-Levy ausdrücklich. Von Thevenot wurde deshalb das Thyreoidin in die Behandlung des nephritischen Ödems eingeführt. Coronedi nennt es das physiologische Diuretikum. Eppinger versucht seine Wirksamkeit zu präzisieren und kommt auf Grund seiner Versuche an schilddrüsenlosen im Vergleich mit schilddrüsennormalen Tieren zu dem Ergebnis, daß die Tätigkeit der Schilddrüse den gesamten Wasser- und Salzwechsel anregt. Der Weg, auf dem das geschieht, kann nach Eppinger folgendermaßen gedacht werden: Die verminderte Zellfunktion des Thyreopriven „läßt in den Geweben niedrig und hoch zusammengesetzte Moleküle in Bereitschaft liegen. Wenn auch diese teilweise abgebauten, aber doch noch höher molekularen Substanzen — vielleicht Peptone — ein geringes Quellungsvermögen besitzen, so ist doch für Salz und Wasser Gelegenheit vorhanden,

an sie gebunden länger liegen zu bleiben, als wenn nur geringe Mengen dieser Nahrungsstoffe der Verarbeitung durch die Gewebszellen warten. Dadurch, daß durch Verfütterung von Schilddrüse die Zellen die vorgelagerten Nahrungsstoffe rascher in Arbeit nehmen, können nun die durch die Quellung gebundenen Salze ebenso wie das Wasser frei werden und für die Ausscheidung durch die Nieren disponibel sein." Die Erklärung Eppingers kann deshalb auch vergleichsweise nicht recht befriedigen, weil es durchaus nicht zum Bilde der Thyreoprivie paßt und überhaupt wohl in der Biologie des Säugetierorganismus nicht vorkommt, daß sich in dieser Form Nahrungsmaterialien im Gewebe anspeichern können. Es widerspricht allen biologischen Gesetzmäßigkeiten, daß aufgenommene Stoffe unverwertet liegen bleiben, sofern sie nicht zu höchstwertigen Depotstoffen assimiliert werden. Der Thyreoprive nimmt bekanntlich entsprechend der Verminderung seines Grundumsatzes weniger auf. Daneben assimiliert er aber beispielsweise Kohlehydrate mehr als der Normale. Es genügt danach, wenn wir annehmen, daß seine Zellen und Gewebe vielleicht infolge eines höheren Kolloidgehaltes stärker wasserbindend wirken. Daß das Thyreoidin für den Gesamtorganismus entquellende Eigenschaften besitzt, geht aus den Untersuchungen von W. H. Veil und Bohn mit aller Sicherheit hervor. Wie aber Ellinger schreibt, geht diesem Vorgange im Blutserum wenigstens keine quellungsherabsetzende, sondern quellbarkeitssteigernde Wirkung parallel.

b) Das Adrenalin.

O. Heß und W. Erb jun. fanden, daß intravenös injiziertes Adrenalin zu einer Eindickung des Blutes am Tier führt. Diese Wirksamkeit auf die Blutkonzentration wurde zunächst auf die beträchtliche Blutdrucksteigerung bezogen, durch die aus dem Blute Flüssigkeit in die Gewebe transsudiert würde. Nach Absinken des Blutdrucks kehre die Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn zurück. Schon von Erb wurde aber auf eine gewisse Unstimmigkeit zwischen den zeitlichen Verhältnissen des Absinkens des Blutdrucks und der wiedereinsetzenden Blutverdünnung hingewiesen; er nahm deshalb eine unmittelbare Beeinflussung, und zwar eine Herabsetzung der Permeabilität der Kapillarendothelien an. Asher widerlegte die Deutung der genannten Beobachtung, zeigte, daß der Kapillardruck bei mechanischer Steigerung nicht zu Transsudation führe; dagegen werde die spezifische Tätigkeit der durch die betreffenden Kapillaren versorgten Organe so beeinflußt, daß in Serum und Gesamtblut eine Konzentrationsänderung eintrete. Schon eine kurzdauernde Tätigkeit der Speicheldrüsen von einer Minute Dauer führt zu einer Eindickung des durch die Speicheldrüsen strömenden Blutes, die so stark ist, wie sie Heß und Erb nach Adrenalinhypertonie beobachtet hatten. Im Gegensatz dazu führen nach Asher mechanische arterielle Drucksteigerungen keineswegs zu Bluteindickung, ebensowenig wie die Adrenalinhypertonie de facto regelmäßig mit einer Bluteindickung einhergeht. Nun stellte Böhm fest, daß bei Katzen der Aderlaß auch unter Adrenalinwirkung zu einer Blutverdünnung führt, so daß die Vorstellung einer Veränderung der Permeabilität der Kapillarendothelien durch Adrenalin gleichfalls als nicht zutreffend erscheinen mußte, die bekanntermaßen durch Versuche von A. Exner, Meltzer und Auer auf Grund der Beobachtung einer verlangsamten Resorption von Substanzen, die in den Peritonealraum eingeführt wurden, unter dem Einfluß von

Adrenalin wahrscheinlich gemacht waren. In Versuchen, die auf meine Veranlassung Billigheimer über die Adrenalinwirkung anstellte, nahmen wir auch für die Bluteindickung nach Adrenalin Vasokonstriktion, für die Blutverdünnung Vasodilatation in Anspruch und rekurrierten zugleich mit Donath u. a. auf die genannte Permeabilitätsabnahme der Kapillarendothelien. Wie kompliziert diese sämtlichen Vorgänge sind, sprach Biedl aus, der auf die zum Teil einander entgegenwirkenden Einflüsse des Adrenalins aufmerksam machte. Donath, der mit d-Suprarenin arbeitete, konnte wenigstens von der vasokonstriktorischen Wirkung, die dem l-Suprarenin anhaftet, abstrahieren. Zu alledem ist nach den Untersuchungen Ellingers auch beim Adrenalin mit einer Wirkung auf den Quellungsdruck der Eiweißkörper zu rechnen, der eine Wasseranziehung aus den Geweben und somit eine Blutverdünnung bewirkt. Naturgemäß sind es nicht nur die Eiweißkörper des Blutes, die in dieser Weise reagieren, und so kann unter Umständen auch mit einer rückläufigen Bewegung von Wasser aus dem Blut nach den Geweben zu rechnen sein. Auf die Interferenz aller der angeführten Möglichkeiten weisen neuerdings an klinischem Material J. Bauer und B. Aschner hin, die ganz besonders scharf 1. die Unabhängigkeit der gesamten Flüssigkeitsbewegung unter Adrenalin von der Blutdruckwirkung betonen, 2. die gerade beim Adrenalin ausgesprochene Inkongruenz zwischen der Konzentration des Blutes, gemessen an den morphologischen Elementen (Blutkörperchen), andererseits der Konzentration, gemessen an den Blut-Eiweißkörpern ins Licht rücken und im Gegensatz zu Nonnenbruch die Bestimmbarkeit des Wassergehaltes des Blutes ausschließlich nach den Blut-Eiweißkörpern hervorheben. — Bei der Mannigfaltigkeit der Angriffspunkte und Wirkungen des Adrenalins im Organismus, bei der individuell differenten Bereitschaft, Reaktionsart und Reaktionsgröße der einzelnen Organe und Organteile ist eine einheitliche, stets gleichartige Wirkung des Adrenalins auf die Blutkonzentration und den Kochsalzgehalt des Blutes gar nicht zu erwarten.

Es ist natürlich, daß diese wechselnden, sich schließlich in irgendeiner Richtung durchsetzenden Einflüsse des Adrenalins auf den Wasserhaushalt sich in wechselnder Weise an der Wasserbilanz und der Diurese äußern. Nach dieser Richtung verfügen wir über die Beobachtungen Walter Freys. Nach meiner eigenen Erfahrung ist — wohl infolge der im Vordergrund stehenden vasokonstriktorischen Wirkung des für die gewöhnliche Praxis ausschließlich benutzten und beobachteten l-Adrenalins — auf Adrenalindarreichung mit einem kurzdauernden Versiegen oder einer Verminderung der Diurese zu rechnen. Ihr folgt im allgemeinen eine kurzdauernde Polyurie, die meist 2—4 Stunden nach der Darreichung des Mittels auftritt. Bei Studienversuchen, die mit einem menschlichen Versuchsobjekt angestellt werden, ist das gewöhnliche Verhalten eben das, daß die erste Urinportion frühestens nach 2 Stunden gelassen werden kann.

Nach W. Frey wird die Kochsalzausscheidung durch den Urin isoliert, unabhängig von der Wasser- und unabhängig von der sonstigen molaren Diurese durch Adrenalin beeinträchtigt, so daß man von einer Kochsalzretention in den Geweben sprechen kann. W. Frey bezieht Oligurie und isolierte Hypochlorurie auf den direkt hemmenden Einfluß des Adrenalins auf die Niere, Gefäße wie Zellen.

c) Das Hypophysin (Hypophysenhinterlappenextrakt) [1]).

Die Hypophysenhinterlappenextrakte treten in ihrer Wirkung auf den Wasserwechsel von allen endokrinen Produkten wohl am stärksten hervor. Zunächst wurde von ihnen durch Magnus und Schäfer in Tierexperimenten eine diuresesteigernde Wirkung bekannt; bei wiederholter Zufuhr hält sie längere Zeit an und steht in Übereinstimmung mit der onkometrisch nachgewiesenen Volumvergrößerung der Niere. Nach Schäfer und Herring wirken sie spezifisch sowohl auf die Gefäße als auch auf die Drüsenzellen der Nieren. Im Gegensatz zu der Vasokonstriktion im Bereich der meisten Körperarterien erweitern sich nach einer kurzen Phase von Verengerung die Nierengefäße stark. Auch ohne Volumvergrößerung der Niere kann bei wiederholter Darreichung der diuretische Effekt erhalten bleiben, woraus eine direkte Reizwirkung auf die sekretorischen Nierenzellen erschlossen wurde. Schon Schäfer und Herring sahen aber die Diurese nach Hypophysenextraktinjektionen zeitweilig vermindert oder unterbrochen, also eine Hemmung der Sekretion, selbst wenn die Zirkulationsbedingungen durchaus günstige waren.

In der menschlichen Physiologie und Pathologie spielt interessanterweise die diuretische Wirkung der Hypophysenhinterlappenextrakte keinerlei Rolle, vielmehr ist uns das Mittel als diuresesperrendes Mittel κατ' ἐξοχήν bekannt geworden. Zunächst galt sie durch die Entdeckung van den Veldens als ein Vorrecht der Diabetes-insipidus-Niere; es ergab sich daraus naturgemäß die Auffassung vom Diabetes insipidus als einer Hypofunktionsstörung der Hypophyse, während E. Frank nach den ersten Beobachtungen über die Hypophysenextrakte als physiologische Diuretika durch Schäfer und Magnus sowie Schäfer und Herring die Hypothese einer Hyperfunktion des Organs beim Diabetes insipidus aufgestellt hat.

Untersuchen wir die Wirkung der Extrakte am normalen Menschen, so tritt im allgemeinen keinerlei auffällige Erscheinung von seiten des Wasserwechsels hervor. Weder die Bilanz erweist sich als gestört, noch auch der Wasseraustausch zwischen Blut und Geweben. Nach J. Bauer und B. Aschner ist „ein unmittelbarer gesetzmäßiger Einfluß des Hypophysenhinterlappenextraktes auf die Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben oder eine Änderung der Permeabilität und sekretorischen Tätigkeit der Kapillarwände beim Menschen nicht nachzuweisen". Aus ihren Versuchsprotokollen gehen bezüglich der Diurese nur ganz unsichere Effekte gegenüber den Vortagen hervor, die unseres Erachtens als innerhalb der Versuchsgrenzen liegend zu bezeichnen sind.

Die Diuresenhemmung aber ebenso wie die Wirkung auf den Austausch zwischen Blut und Geweben tritt am Normalen hervor, sobald er mit Wasser belastet wird, sei es auf venösem, sei es auf peroralem Wege (s. Tab. 20).

---

[1]) Es seien unter dieser Bezeichnung sämtliche Hypophysenhinterlappenextrakte, welcher Fabrikherstellung sie auch immer entstammen mögen, verstanden, also außer dem Höchster Hypophysin s. strict. Pituitrin, Koluitrin, Pituglandol usw.

Tabelle 20.
Wirkung des Pituitrins beim Normalen; Trinkversuch ohne und mit Pituitrin.

Zeit	Körpergewicht	Urin				Extrarenale Ausscheidung	Blutserum		Bemerkungen
		Menge	Spez. Gew.	NaCl %	NaCl g		Eiweiß %	NaCl %	
1. Vers.-T.									
7^h 30′	69,100	—	—	—	—	—	8,09	0,622	Kurz vor 8^h
8^h 00′	70,600	—	—	—	—	—	—	—	1500 g Wasser
8^h 30′	70,120	410	1005,0	0,351	1,439	70	7,48	0,592	nüchtern ohne
9^h 00′	69,540	540	1002,0	0,152	0,821	40	7,78	0,625	Pituitrin
10^h 00′	68,700	830	1000,5	0,129	1,068	10	8,09	0,622	
12^h 00′	68,240	350	1007,0	0,585	2,048	110	8,09	0,632	
Summe in g	2360	2130	—	—	5,376	230	—	—	
in %	157	142	—	—	—	15	—	—	
2. Vers.-T.									
8^h 15′	66,800	—	—	—	—	—	7,85	0,622	Wie oben, aber
8^h 45′	68,300	—	—	—	—	—	6,22	0,591	um 8^h 30′ u.
9^h 15′	68,080	150	1017,5	1,06	1,59	70	6,44	0,5982	10^h 30′ 0,5 ccm
9^h 45′	68,000	40	1022,0	1,27	0,508	40	6,48	0,5944	Pituitrin sub-
10^h 45′	67,900	85	1024,0	1,31	1,113	15	6,75	0,5779	kutan
11^h 45′	67,660	75	1024,5	1,46	1,095	165	6,72	0,585	
12^h 45′	67,540	70	1025,0	1,46	1,022	50	6,94	0,592	
Summe in g	760	420	—	—	5,328	340	—	—	
in %	51	28	—	—	—	23	—	—	

Im Falle einer derartigen Wasseranreicherung des Organismus bleibt also im Körper ungefähr die Hälfte der eingeführten Flüssigkeit zurück, wogegen dieselbe ohne Pituitrin in derselben Zeit $1^1/_2$ mal ausgeschieden wird. W. H. Veil deutete diese Wasserretention nicht als eine rein renale Beeinflussung, d. h. Blockierung der Nieren, sondern als Wirkung auf die Gewebe. Oehme glaubte einen solchen Einfluß ablehnen zu müssen, da Hypophyseninjektion die Aderlaßhydrämie nicht verhindern konnte, ferner da nach Nierenabbindung Hypophysenextrakte keinen „deutlichen" Einfluß auf eine durch Ringerlösung-Infusion gesetzte Hydrämie an Tieren hat. Freilich stellt er gleichzeitig fest, daß diese Hydrämie doch in einem Teil seiner Versuche etwas verzögert zurückging. Letztere Tatsache ist immerhin bemerkenswert. Dazu kommt aber, daß Modrakowski und Halter nach Pituitrininjektion an Menschen stets Blutverdünnung im Kapillarblut bemerkten, die gleichermaßen auftrat, ob ein diuretischer oder ein „antidiuretischer" Effekt vorlag. Dasselbe Verhalten beobachteten sie am Kochsalzstoffwechsel, der ebenfalls unabhängig von der Nierenwirkung für das Blut und die Gewebe verändert wurde. Auch Eppinger folgert aus seinen eigenen Beobachtungen auf spezifische Gewebswirkungen des Mittels. Wenn neuerdings auch Erich Meyer und sein Schüler R. Meyer-Bisch beobachteten, daß Hypophysininjektionen am Hunde eine erhebliche Retention der Ductus-thoracicus-Lymphe bedingen, auch wenn z. B. stark wirkende Lymphagoga mit Peptonlösung gleichzeitig verabreicht worden waren, so ist damit ein weiterer Beweis für die Anschauung von W. H. Veil, die an Diabetes-insipidus-Kranken gewonnen waren, gegeben.

W. Frey stellt die Hypophysinwirkung, soweit sie die Nierenzellen betrifft, in Gegensatz zu der Adrenalinwirkung; sowie diese auf die Nierenzellen für die Kochsalzausscheidung hemmend wirke, so wirke das Hyphophysin anregend, während die Nierengefäßwirkung beider Mittel analog sei.

J. Bauer und B. Aschner, die den Veilschen Standpunkt jüngst eigentlich nur auf die obengenannten, auch anders lesbaren Beobachtungen Oehmes gestützt, ablehnen, bringen selbst in ihren Untersuchungen zu wenig greifbares Material, um zu dieser schwierigen Frage Stellung nehmen zu können. Daß man in der ganzen Hypophysinfrage mit besonderen Momenten, wie auch in der Adrenalinfrage rechnen muß, geht schon aus den eingangs erwähnten einander direkt entgegengesetzten Wirkungen des Hypophysins im Kaninchenversuch und am Menschen bezüglich Diurese und Antidiurese hervor. Auch hier wird man auf weitere Ergebnisse der kolloidchemischen Forschung warten müssen, um definitiv Stellung nehmen zu können.

Wie das Bild der echten Fröhlichschen Krankheit, der Dystrophia adiposogenitalis ergibt, spielen veränderte Turgorverhältnisse der Haut bei Zerstörung des Hypophysenhinterlappens eine Rolle.

d) Ovarialextrakte.

Die Wirkung der Ovarialextrakte auf den Wasser- und Mineralaustausch zwischen Blut und Geweben war bisher im einzelnen noch nicht Gegenstand der Untersuchung. Daß aber auch sie auf den Wasser- und Mineralwechsel wirken, ergibt sich aus Reihenuntersuchungen, die W. H. Veil und Bohn an verschiedenen normalen Versuchspersonen angestellt haben.

Im Beginne längerdauernder Ovarialextraktdarreichung kommt es zunächst zu einer geringfügigen Steigerung der Kochsalzausscheidung im Urin. Ihm geht aber nicht etwa, wie wir das bei Kochsalzentziehung durch kochsalzarme Ernährung sehen können, gleichzeitig eine Körpergewichtsabnahme durch Wasserverlust parallel; vielmehr bleibt der Wasserhaushalt in Bilanz. Gleichzeitige sichere Veränderungen im Serum, sei es in dessen Chlor- sei es in dessen Wassergehalt, waren nicht erkennbar.

Während der weiteren Ovarialextraktbehandlung machten sich Veränderungen im Wasser- und Salzhaushalt beim Normalen wenigstens nicht mehr geltend. Dagegen setzte das Weglassen des Mittels eine Entquellung des Gesamtorganismus; sofort kam in diesem Moment eine kräftige Polyurie, die wiederum mit einer Kochsalzausschwemmung einhergeht. In den dem Aussetzen des Mittels folgenden Nachtagen wird dann Kochsalz eingespart. Es kann dabei nunmehr zu einer Wasserabgabe aus dem Blutserum, vor allem zu einer beträchtlichen Entsalzung kommen, die nur ganz allmählich im Verlauf von einigen Tagen ausgeglichen wird.

6. Pharmako-dynamische Einwirkungen auf den Wasserwechsel.

Eingriffe in den Wasserwechsel, auch des Normalen sind pharmakodynamisch auf Grund seiner eigentümlichen physikochemischen und nervösen Regulationen möglich, wogegen die Ausnutzung der normalen physiologisch-chemischen

Gesetzmäßigkeiten ohne wesentliche Bedeutung ist, wie beispielsweise der Versuch durch Dursten oder durch Schwitzen bedeutsame Wirkungen auslösen. In Betracht kommen Mittel, die sich mechanisch, osmotisch oder kolloidchemisch, d. h. quellbarkeitsverändernd geltend machen.

a) Der Aderlaß.

Als Beispiel einer teilweisen mechanisch wirksamen Beeinflussung des Wasserwechsels sei hier der Aderlaß (s. W. H. Veil) aufgeführt, wenn es gestattet ist, auch seine Wirkung unter die pharmakodynamischen einzureihen.

Er setzt in seiner Beeinflussung des venösen Druckes eine Druckdifferenz zuungunsten des Blutes; diese wird am stärksten im Kapillargebiet wirksam. Nach von Tabora setzt eine Blutentnahme aus der Vene in Höhe von 100—150 ccm den Venendruck um 10—15 mm herab; eine solche von 300 bis 500 ccm bedingt Verminderungen von 40—70 mm. Damit wird das Stromgefälle und die Strömungsgeschwindigkeit vergrößert. Die Folge ist eine vermehrte Abgabe von Flüssigkeit ins Blut, das seine Verwässerung deutlich erkennen läßt. Die Hydrämie beträgt etwas mehr als der entnommenen Blutmenge entspricht. Sehr bedeutende Blutverluste, wie sie beispielsweise bei der Magenblutung zu beobachten sind, bedingen Hydrämisierungen, die 12—14 Tage anhalten können. Bei Aderlässen, wie sie therapeutisch in Frage kommen (300—500 ccm) ist nach 48 Stunden die Wirkung ausgeglichen.

Beim normalen Menschen bleibt die Veränderung des Wasserwechsels im wesentlichen auf das Blut beschränkt. Wohl ist über diuretische Folgeerscheinungen berichtet worden (Leube, Bauer, Geelmuyden). — Von Wichtigkeit ist vor allem, daß mit dem Einstrom von Gewebsflüssigkeit ins Blut nicht nur eine Hydrämie, sondern auch eine Molenvermehrung daselbst eintritt, die sogar die osmotischen Verhältnisse gelegentlich etwas verschiebt. Immer werden die Verhältnisse des Kochsalzwechsels im Sinne einer Kochsalzanreicherung verändert (v. Hößlin). Da eine Alkalisierung des Urins sowie eine Erhebung der CO_2-Spannung im Blut auf den Aderlaß folgt, so scheint auch eine Alkalisierung im Blut einzutreten, die Ionenverhältnisse also verändert zu werden (W. H. Veil, G. Endres).

b) Die Wirkung der Diuretika.

Ausgiebigeren Gebrauch als vom Aderlaß zur speziellen Beeinflussung des Wasserwechsels wird von der Einspritzung osmotischer Substanzen ins Blut gemacht. Besonders bedeutungsvoll ist, wie Magnus zeigt, die Glaubersalzdiurese, während der diuretische Effekt des Kochsalzes geringfügig ist. Die Salze sind wirksam als Kristalloide, also entsprechend der durch sie hervorgerufenen Erhöhung des osmotischen Druckes und herbeigeführten Diffusionsvorgänge. Naturgemäß können sie eine Entquellung der Eiweißkörper herbeiführen, indem sie den Blutkolloiden Wasser entziehen (Hoppe-Seyler, Runeberg, Pugliese, Knowlton, Lillie, Handowsky).

Für die gute Verwendbarkeit des Traubenzuckers zu diuretischen Zwecken gibt das S. 688 gegebene Beispiel eine gute Anschauung. Wird er in höherer Konzentration gereicht, also z. B. als 10%ige Lösung, so steigen seine diuretischen Eigenschaften noch an.

Ohne nennenswerte osmotische Wirkung ist dagegen der ebenfalls diuretisch sehr wirksame Harnstoff, der nach Ellinger besonders stark auf den Quellungszustand der Blutkolloide im Sinne einer Herabsetzung desselben einwirkt.

In besonderer Weise beeinflussen die Diuretika der Purinreihe den Wasserwechsel auch des Normalen. Nach von Schröder beruht ihre Wirkung auf einer spezifischen Veränderung der Nierenepithelien. Jedoch spielt nach den Untersuchungen von Sobieranski und auch Modrakowski sowie denjenigen O. Loewis die Zunahme des Nierenvolums durch eine Änderung der Durchströmung der Niere eine wesentliche Rolle. Keineswegs ist es dabei nur die Niere, die als wasserausscheidendes Organ auf Koffein antwortet, sondern es macht sich daneben eine ganz beträchtliche Wirkung auf die perspiratorische Wasserabgabe geltend, wie W. H. Veil zeigte und wie aus den beifolgenden Tabellen hervorgeht.

Tabelle 21.
Perspiration und Diurese bei einer normalen Versuchsperson während 4 Stunden in nüchternem Zustand.

Zeit	Körpergewicht	Gesamtwasserausscheidung (nach dem Körpergewicht)	Diurese	Extrarenale Wasserabgabe
7 Uhr	69,360	—	—	—
9 Uhr	69,050	310	270 = 87%	40 = 13%
11 Uhr	68,740	310	310 = 100%	= 0%
	Summe	620	580 = 93,5%	40 = 6,5%

Tabelle 22.
Wiederholung des Versuches aus Tabelle 1 bei gleichzeitiger intravenöser Injektion von 0,5 Euphyllin.

Zeit	Körpergewicht	Gesamtwasserverlust	Diurese	Extrarenale Wasserabgabe	Bemerkungen
8^{15} Uhr	70,020	—	—	—	Injektion 0,5 Euphyllin intravenös
8^{45} Uhr	69,520	500	345 = 69%	155 = 31%	
9^{15} Uhr	69,150	370	340 = 92%	30 = 8%	
10^{15} Uhr	68,840	310	260 = 84%	20 = 16%	
12^{15} Uhr	68,500	340	330 = 97%	10 = 3%	
	Summe	1520	1275 = 84%	245 = 16%	

Die extrarenale Wasserabgabe steigt dabei nach intravenösen Euphyllin-Injektionen (0,36—0,50) auf 6—16% ihres Anteils über die Norm, während der Gesamtwasserverlust etwa 150%mal größer ist als im Normalversuch. Immerhin ist die Tatsache der Steigerung der extrarenalen Wasserausfuhr durch die Purinkörper bemerkenswert.

Die Purinkörper zeigen demnach einen Einfluß auf die Wasserbewegung im Organismus, die eine selbständige, von den Nieren unabhängige ist. Daß dem tatsächlich so ist, läßt sich feststellen, wenn man auf den Austausch von Wasser

und Kochsalz zwischen Blut und Geweben am entnierten Tier achtet. Das Nierentier ebenso wie der Mensch beantwortet eine plötzliche Purinkörpereinverleibung (Theocinum purum, Euphyllin, Coffeinum purum) mit Konzentrationssteigerung des Blutes, Verminderung seines Wassergehaltes, Abnahme seines Kochsalzgehaltes. Im Urin erscheinen Wasser und Kochsalz in vermehrter Menge. Aber die Eindickung des Blutes ist nicht, wie a priori zu denken wäre, der Polyurie untergeordnet, sondern sie ist der Vorläufer der Polyurie, ist ihr mindestens gleichgeordnet.

Die folgenden Kurven in Abb. 6 und 7 geben den intermediären Stoffaustausch treffend wieder. Auch nach der Entnierung bleibt dieser Typus gewahrt (W. H. Veil und Paul Spiro).

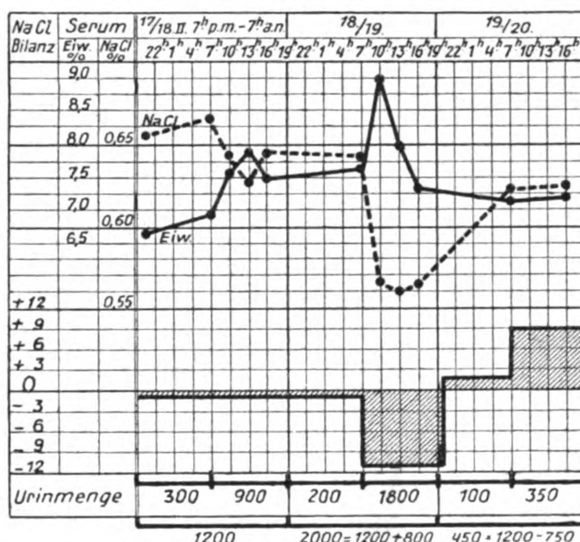


Abb. 6. Wirkung der peroralen Verabreichung von 0,3 g Theocinum natrioaceticum auf die Diurese und Kochsalz- und Eiweißkonzentration des Blutserums am normalen Menschen; starker wasser- und kochsalzdiuretischer Effekt, kurzdauernder Wasser-, längerdauernder Kochsalzverlust des Blutes am Versuchstag, Einsparung von Wasser und Kochsalz und Regeneration der Kochsalzkonzentration im Blut am Nachtag.

Vor W. H. Veil und Paul Spiro war es vor allem der Mitarbeiter Minkowskis, Weber, der in ähnlicher Weise wie erstere Autoren nach der wissenschaftlichen Fixierung der praktisch wohl schon länger herausgefühlten extrarenalen Wirkung der Purinkörper suchte. Seine Versuchsanordnung weicht von der Veils dadurch ab, daß er Theophyllin in kleineren Dosen als dieser intravenös injizierte. In beiden Momenten liegen maßgebende weder von H. H. Meyer, noch Ellinger beachtete Verschiedenheiten, und diesem Umstand ist vermutlich das entgegengesetzte Resultat des Versuchsausfalls zuzuschreiben. Bei Weber stellte sich unter diesen Versuchsanordnungen Vermehrung von Asche und Kochsalz im Gesamtblut ein sowie die Zunahme des Wassergehaltes im Blute.

Daß überhaupt hier nicht, wie an und für sich anzunehmen wäre, von einer ganz gleichartigen Wirkung der Diuretika der Purinreihe gesprochen werden

kann, bemerkten schon Veil und Spiro (siehe bei Paul Spiro). Es fiel ihnen nämlich auf, daß bei Verwendung von Coffeinum natriobenzoicum die Wirkung auf das Serumkochsalz abweichend war, gegenüber der Verwendung von Theocinum purum, Coffein purum und Theocinum natrioaceticum. Sie schlossen daraus, daß die Verminderung des Wassergehaltes im Blute und die Veränderung des Kochsalzspiegels nach Verabreichung von Purinkörpern voneinander unabhängige Effekte darstellen und auf der Wirksamkeit verschiedener Regulationsmechanismen beruhen.

Ebenso stellen nun neuerdings J. Bauer und B. Aschner ganz besonders in die Augen springende Differenzen bei Verwendung der obengenannten Mittel und bei der venösen Applikation des Diuretins fest. Bei letzterem fanden sie regelmäßig eine ausgesprochene Hydrämie. Auch sie stellen fest, daß die Hydrämie, ebenso wie das W. H. Veil und P. Spiro für die Bluteindickung nach Euphyllin, Theozin usw. annahmen, ein Parallelvorgang und weder das ätiologische, noch das konsekutive Moment der Diurese sei. In vielen Fällen trat auf diese Art der Applikation keinerlei Diuresesteigerung ein.

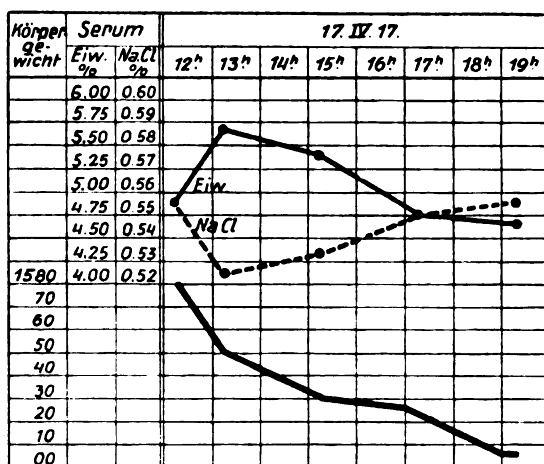


Abb. 7. Wiederholung des Versuches unter gleichzeitiger Verabreichung von 0,3 Theocinum natrioaceticum.

Neuerdings hat sich in der Literatur, und zwar vor Bekanntwerden der Bauer-Aschnerschen Befunde irrtümlicherweise die Angabe eingeschlichen, als haben Keller und Weinmann, die Mitarbeiter Volhards den Feststellungen W. H. Veils entgegengesetzte Beobachtungen über die Purinkörperdiurese gemacht. „Bei jeder Entwässerung der Wassersüchtigen durch Diuretika finden wir regelmäßig — in Übereinstimmung mit Loeper und Veil — eine echte Hydrämie durch Wassereinstrom ins Blut“ usw. — (Volhard, Mohr und Staehlin Bd. 3, S. 1274). Hier handelt es sich um die Wirkung der Purinkörper am Hydropischen, während sich die obenerwähnten Wirkungen auf den normalen Organismus beziehen. Volhard bestätigt diese Gegensätze der Purinkörperwirkung ausdrücklich (S. 63ff.). Durch H. H. Meyer aber findet die Purinkörperwirkung am Hydropischen eine Verallgemeinerung, wenn er

schreibt, ein „dritter“ Grund der Koffeindiurese wird namentlich nach klinischen Beobachtungen am Menschen in einer außernierlichen Wirkung des Koffeins und der ihm nahestehenden Mittel gesucht, d. h. in einer durch Koffein verursachten, der Diurese vorangehenden Hydrämie“ (Experim. Pharmak. 4. Aufl., S. 413. 1920). Offenbar schöpfte Ellinger (Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 91, S. 5ff. 1921) sein Zitat der gegensätzlichen Beobachtungen von W. H. Veil und Paul Spiro einerseits, Keller und Weinmann andererseits aus dieser mit den entsprechenden Literaturnoten versehenen, nicht ganz zutreffenden Bemerkung H. H. Meyers.

Erwähnenswert ist aber im übrigen, daß nach Untersuchung von W. Nonnenbruch, der schon zusammen mit Szyszka die Beobachtungen Veils und Spiros über die Bluteindickung nach Theozin usw. bestätigt hatte, die Purinkörper nicht nur den Wasserwechsel direkt beeinflussen, sondern daß auch der Eiweißeinstrom ins Blut eine Veränderung erleidet. Nonnenbruch fand gelegentlich Zunahme des Eiweißgehaltes des Blutes bei gleichzeitiger Abnahme der Körperchen in Gefolge der Purinkörperwirkung. Über Nonnenbruchs Schlüsse aus dem Auseinandergehen dieser beiden Konzentrationswerte im Blut, über ihre Kritik durch Bauer und Aschner wurde bereits berichtet. Hier Klarheit zu schaffen, bleibt der Gesamtblutmengenbestimmung vorbehalten.

Auch auf diesem Gebiete haben die Forschungen Ellingers und seiner Schüler neue Angriffspunkte der Purinkörper im Organismus aufgedeckt. Sowohl am Ellinger-Pissemskischen Froschpräparat als ultramikroskopisch, ultrafiltrativ und viskosimetrisch ergibt sich, daß das Koffein und seine Verwandten eine Herabsetzung des Quellungszustandes der Plasmakolloide bedingen. Als direkte Folge dieser physikalisch-chemischen Veränderungen sieht Ellinger die stärkere Filtration im Glomerulus an, wozu seiner Ansicht nach eine verminderte Rückresorption in den Harnkanälchen hinzukommen kann. Für den Gewebsaustausch läßt sich sowohl stärkerer Flüssigkeitsaustritt ins Gewebe als auch verminderter Flüssigkeitsaustritt bzw. stärkere Resorption aus den Geweben verstehen. Es wird sicher alles vom jeweiligen Quellungsdruck diesseits und jenseits der Kapillarwand abhängen (Ellinger).

Von D'Amato und O. Loewi, Barcroft und Straub und endlich Schlayer ist auf die „Ermüdbarkeit“ der Niere durch Koffein und die Purinderivate aufmerksam gemacht worden. Das Wesen dieses Zustands beruht darin, daß sich die Wirkung des Koffeins nicht beliebig summieren läßt, sondern daß eine Art von refraktärem Stadium der Koffeinwirkung für Koffein folgt, in diesem Stadium aber die Niere auf andere Reize wie auf Wasser und Salz mit neuerlicher starker Diurese antworten kann. W. H. Veil und Ellinger wiesen darauf hin, daß gerade hierin ein extrarenales Moment liegt. Die durch Koffein veränderte physikalisch-chemische Lage macht zur Notwendigkeit einen Ausgleich, ehe das Mittel aufs neue zur Wirkung kommen kann, da eine beliebige Steigerung des Zustandsbildes, d. h. der Bluteindickung und Hypochlorämie bzw. der Verminderung des Quellungsdrucks des Plasmaeiweißes biologisch nicht möglich ist. Daß die Koffeinermüdung unter den verschiedenen Bedingungen, die die Erkrankung der Niere bedeutet, verschieden stark ausgebildet ist, wie wir durch Schlayer wissen, ist gerade unter diesen neuen

Gesichtspunkten um so weniger verwunderlich, als doch gewiß Änderungen im Gewebszustand überhaupt früheste Folgen einer Nierenkrankheit sind. Und gerade das Wechselspiel in der diuretischen Wirkung von Salzen und den Purinkörpern an Nierenkranken, wie es sich aus Schlayers Untersuchungen ergibt, erweitert nur unser Verständnis für die physikalisch-chemische Auffassung der hier in Frage kommenden Tatsachen.

Fand Ellinger für die Purinkörper eine bedeutsame physikalisch-chemische Wirkung in einer Quellbarkeitsänderung der Plasmakolloide durch diese, so konnte er andererseits zeigen, daß auch das alte Diuretikum, das wir im Quecksilber besitzen und das früher in Form des Kalomel, heute vielfach als Novasurol gegeben wird, quellungsdruckerhöhend, d. h. wasserbindend auf die Plasmaeiweißkörper wirkt; hierdurch scheint es zu einem Einstrom von Gewebsflüssigkeit ins Blut zur Entlastung der Gewebe beim Hydrops und durch die erfolgte Gewebsentlastung dann zur Diurese zu kommen. Jendrassiks, des Neuentdeckers der Kalomeldiurese vor etwa 40 Jahren, Erklärung des Vorgangs, als durch Hydrämie infolge Gewebsentlastung bedingt, ist, wie man sieht, neuerdings experimentell bestätigt, während die so komplizierte Wirkungsweise, die Flexeder annahm, indem er eine intestinale Exsudation als Vorstufe der Hydrämie voraussetzte, nicht zutrifft.

In ähnlicher Weise wie das Koffein wirken auch die Digitaliskörper auf die Diurese, damit auf den Wasserwechsel des Körpers ein. Die Wirkung ist keineswegs Folge der Herzwirkung allein, vielmehr kann sie sich auch bei optimal arbeitenden Herzen geltend machen (Lauder-Brunton und Power). Nach Tierexperimenten von Loewi und Jonescu zeigt sich onkometrisch eine starke Volumzunahme durch Gefäßerweiterung und gesteigerte Durchströmung der Niere. Wie W. H. Veil neuerdings dartat, wirkt die Digitalis ähnlich wie das Koffein auch auf die Ionenazidität des Harns, indem es diese zunächst herabsetzt, also Alkaliurie bedingt. Dieser Alkaliurie läuft, wie weiterhin gezeigt werden konnte, eine Verminderung der CO_2-Spannung in der Alveolarluft und im arteriellen Blut parallel, ganz wie wir das bei Reizen sehen, die das Atemzentrum treffen (Spontanalkaliurie der Neuropathen). Es ist möglich, daß in dieser zentralen Wirkung der Ditigalis aufs Atemzentrum auch seine diuretische Wirkung begründet liegt. Zwischen Digitalis und Strophanthin konnten wir eine Verschiedenheit der diuretischen Wirkung nicht feststellen, auch hier wirkt das Strophanthin zeitlich rascher. Bauer und Aschner kommen in ihren Untersuchungen darauf zurück, daß schon Lüthje als Strophanthinwirkung eine anfängliche Blutverdünnung festgestellt hat und bestätigten diese Beobachtung ihrerseits, wie sie bereits auch schon von Reiß, Boehme und W. H. Veil bestätigt worden war. Sie möchten die Hydrämie nicht als Grundlage der Diurese aufgefaßt wissen. Ich halte es für durchaus unzweckmäßig, die extrarenalen von den renalen Geschehnissen so prinzipiell zu trennen, wie das Bauer und Aschner tun. Alle Vorgänge im Gewebsaustausch beteiligen selbstverständlich sowie alle anderen Gewebe die Nieren mit. Ob sie diureseauslösend wirken, hängt in jedem einzelnen Fall von zahlreichen Imponderabilien ab. Daß wir gelernt haben — und es ist dies ein Verdienst der klinischen Forschung im Gegensatz zu der experimentellen Pharmakologie —, daß nicht jede Hydrämie gleichbedeutend mit Prädiurese ist, darf uns andererseits nicht dazu bestimmen, die Hydrämie als Diuresefaktor ausschließen zu

wollen. Am besten wird zweifellos Ellinger diesen Fragen gerecht, wenn er zeigt, wie sowohl quellbarkeitssteigernde, wie quellbarkeitsherabsetzende Mittel auf diesem oder jenem Weg zur Diurese führen können. Diurese als ein vom Gewebsaustausch losgelöster Vorgang ist so unvorstellbar, wie der Quell von der Art und dem Feuchtigkeitsgehalt des Erdreichs, dem er entspringt. Wenn gerade W. H. Veil in allen seinen von diesem Thema handelnden Arbeiten auf die extrarenalen Momente besonders scharf hingewiesen hat, so geschah es nicht, um die Niere, wie Oehme ihm gegenüber es aussprach, zu depossedieren, sondern vielmehr gerade deshalb, um die Mittel, mit denen diese zu arbeiten hat, schärfer zu übersehen und die Art der Einschaltung der Niere in den ganzen Gewebsaustausch zu klären. Nur wenn man ganz klar übersieht, was der Organismus im Wasserhaushalt auch ohne Niere leistet bzw. abgesehen von der Nierentätigkeit vollbringt, läßt sich die Funktion der Niere in ihrem ganzen Ausmaße begreifen.

7. Die nervöse Regulation des Wasserhaushalts.

Wir verfolgten bisher den Wasserwechsel in seinen physiologischen Erscheinungsformen und gingen den inneren Gründen seines Ablaufs, den physikalisch-chemischen Gesetzen, nach dem er sich entwickelt, nach. Mit außergewöhnlicher Präzision arbeiten diese verschiedenen Apparate, die ihn nach außen vertreten, zusammen. Eingeführtes Wasser wird in bestimmter und im wesentlichen stets gleich regulierter Weise wieder ausgeführt, trotzdem der innere Ablauf, wie wir sahen, in außerordentlich komplizierter Art sich selbst zu regulieren scheint. Wir sahen aber auch, wie im frühen Säuglingsalter die präzise Zusammenarbeit der verschiedenen Apparate noch fehlt, wie ausschlaggebend künstliche, durch Veränderung der Diät, ihres Salzgehaltes, ihrer sonstigen Zusammensetzung hervorgerufene physiko-chemische Abweichungen für pathologische Reaktionen des ganzen Wasserwechsels werden, die am Erwachsenen gar nicht mehr in die Erscheinung treten können, und wir sahen auch, wie ganz bestimmte klinische Erscheinungen uns die allmähliche Entstehung einer höheren Regulation miterleben lassen.

Tagtäglich beobachten wir aber auch, wie am Erwachsenen nervöse Einflüsse für kurze Zeit auf den Wasserwechsel wirken können. Berührung mit Wasser, speziell mit kaltem Wasser, ruft oft augenblicklich Harnsekretion hervor; es gibt Personen, die während ihrer morgendlichen Toilette 2—3 mal urinieren müssen und dabei einen dünnen polyurischen Harn entleeren, nur weil die einzelnen Etappen der Toilette mit immer wiederholter Berührung mit Wasser verbunden sind. Andere Personen reagieren in derselben Weise auf kühle Außentemperatur, wieder andere auf psychische Erregung usf. Die einen sehen wir, worauf W. H. Veil hinwies, in solchen Fällen mit Polyurie reagieren, andere wieder mit Wasserabdunstung auf extrarenalem Wege. Für die extrarenale Wasserausscheidung, und zwar speziell für die Perspiration durch die Haut sind diese Phänomene eingehend studiert. Verwiesen sei vor allem auf die ausgezeichneten Untersuchungen Tarchanoffs und Schwenkenbechers.

Alle derartigen Beobachtungen, so landläufig sie sind, sind wissenschaftlich von großer Bedeutung. Gerade sie zeigen uns, wie stark die äußeren Organe des Wasserwechsels unter dem Einfluß des Nervensystems tatsächlich stehen. Hier

ist es das Spiel der Vasomotoren, das ganz offensichtlich engste Beziehungen zur nervösen Regulation des Wasserwechsels besitzt.

An der Schweißsekretion lassen sich die hier obwaltenden Gesetzmäßigkeiten gut überblicken. Wenn auch Schwenkenbecher mit Recht betont, daß den Schweißdrüsen eine gewisse, obschon nur vorübergehende Unabhängigkeit vom Zentralnervensystem zukommt, so sind sie doch die engst ans Nervensystem angeschlossenen Organe unter denjenigen, die dem Wasserhaushalt vorstehen. Die Nieren sind weit freier; bekanntlich erfüllen sie ihre Aufgaben auch noch, wenn sie vom Nervensystem völlig abgetrennt sind, wogegen die völlige Durchschneidung eines peripheren Nerven genügt, um nach einigen Tagen schon eine Schweißerzeugung im geschädigten Hautgebiet durch Reizung im peripheren Stumpfe zu verhindern (Luchsinger). Die Tätigkeit der Schweißdrüsen ist mehr oder weniger ganz abhängig vom nervösen Reiz, der auf sie einwirkt. Die Tätigkeit der Niere dagegen ist weitgehend frei, wohl aber modifiziert sie der nervöse Reiz; die Regulierung, die an und für sich durch den Blutdruck und das Blut vermittelt wird, wird durch die sympathische und parasympathische Nervenversorgung verfeinert.

Asher und seiner Schule verdanken wir in erster Linie präzise Kenntnisse hierüber; seine Methode läßt verhältnismäßig eindeutige Schlüsse über die Funktion der die Nieren versorgenden Nerven zu. Danach fördert die Vagusreizung die Absonderung von Wasser und festen Bestandteilen, während die Reizung des Splanchnikus hemmend wirkt. Als Angriffspunkt der sekretorischen Nervenfasern denkt sich Asher die Epithelien der Harnkanälchen selbst.

Der Wasserwechsel ist aber auch in seiner Abhängigkeit von der Niere zentral beeinflußbar, wie wir seit Claude Bernard wissen. Ihm fiel es bereits auf, daß beim Zuckerstich bisweilen unabhängig von der Glykosurie eine Polyurie auftritt, und deutete sie als direkte Nervenwirkung auf die Niere. Hier handelt es sich also um Auslösung von Polyurie vom Boden des 4. Ventrikels aus. Daneben wurde von höhergelegenen Zentren aus dasselbe Phänomen beobachtet (Kahlers Lobus hydruricus im Kleinhirn, Aschners und Leschkes Zentrum im Thalamus, Camus und Roussie Gegend des Infundibulum). Bedeutsam ist, wie Jungmann und Erich Meyer berichten, daß die Stichpolyurien gleichzeitig Hyperchlorurien sind, daß hierbei aber keine scharfe Parallele zwischen der Kochsalz- und Wasserausscheidung besteht. Die Hydrurie ist weitgehend unabhängig von der Hyperchlorurie.

Alle die genannten Tatsachen zeigen, daß nervöse Einflüsse auf den Wasserhaushalt eine Rolle spielen; in der Hauptsache aber beweisen sie doch nur eines, nervöse Nierenbeeinflussung bei im übrigen erhaltenem, normal sich vollziehenden Wasserhaushalt. Die Ökonomie an und für sich, der Wasserwechsel bleibt dabei, wie es zunächst den Anschein hat, normal.

Wie tief aber doch die nervöse Regulation in den gesamten Gewebshaushalt eingreift, zeigt ein Blick in den Wasserwechsel beim niederen Tier. Wir verdanken dem Institut Bethes die hervorragende Arbeit von Pohle über den Einfluß des Nervensystems auf die Osmoregulation der Amphibien. Bekanntlich trinkt der Frosch das Wasser, das er benötigt, nicht, sondern er nimmt es mit der Haut auf. Lust oder Unlust spielt also bei der

Deckung seines Wasserbedarfs keine Rolle. Wie beim höher organisierten Tier dient die Niere der Wasserausscheidung. Der osmotische Druck seines Blutes bleibt weitgehend gleichmäßig. Die Osmoregulation ist keineswegs dem blinden Zufall überlassen, vielmehr unterscheidet den Frosch seine Fähigkeit, sich von Konzentrationsschwankungen der ihn umgebenden Flüssigkeit freizumachen, von niedereren Tieren. Schon die Knochenfische, ebenso wie auch ihre Larven sind osmotisch unabhängig (V. Franz). Die Tatsache, daß der Wassergehalt der Frösche nach Jahreszeiten schwankt, daß in der Brunstzeit die Haut ödematös durchtränkt ist, die subkutanen Lymphräume stärker gefüllt sind, veranlaßte Leydig, dem Nervensystem für den Durchlässigkeitsgrad der Haut eine Rolle zuzuschreiben. Pohle stellte nun fest, daß mit Ausfällen im Nervensystem wesentliche Veränderungen im Wasserhaushalt einhergehen. Bei Durchschneidung der hinteren Wurzeln, bei der Ausräumung des Sympathikus, der Exstirpation des Rückenmarks und der Exstirpation der Hypophyse trat Wasserretention und stark verminderter Wasserumsatz ein, während Durchschneiden der vorderen Wurzeln mit einer Steigerung im Wasserumsatz einhergehen. Das letztere war vor allem eben bei der Abtrennung der Zweihügel der Fall; hier war Polydypsie und Polyurie besonders ausgebildet. Pohle ist geneigt, die Störung im Ausfall von Vasokonstriktoren bzw. Dilatatoren zu sehen. Nur im Falle der Abtrennung der Zweihügel spricht er vom Wegfall normalerweise hemmender Impulse.

Auch Pohle sieht also den Weg der zentralen Beeinflussung des Wasserhaushalts so gut wie ausnahmslos in Gefäßwirkungen und -funktionen.

Neue Tatsachen brachten Versuche von W. H. Veil, der die Vorgänge des Austausches zwischen Blut und Gewebe und die Wasserbilanz gelegentlich des Kahler-Eckhardtschen Stiches durch Untersuchung des Wassergehaltes des Blutes beobachtete. Es zeigte sich hierbei, daß auch, wenn der Stich am entnierten Tier ausgeführt wurde, eine deutliche Hydrämisierung des Blutes während der nächsten Stunden danach zu beobachten war. Auch die Bilanzverhältnisse ergaben, daß wenn die Polyurie durch Entnierung unmöglich gemacht war, die extrarenale Wasserausscheidung doch viel beträchtlicher war, als c. p. ohne Stich. Die nervösen Regulationen des Wasserwechsels machen sich danach also auch unabhängig von der Niere geltend.

Zum ersten Male wagte es Schade, hier einen Schritt weiter zu gehen und eine zentrale Einwirkung zentrifugaler ebenso wie zentripetaler Art auf den Ort des lebhaften physiko-chemischen Wechselspiels, der größten physikochemischen Möglichkeiten anzunehmen, eine Einwirkung mittels der Nervenversorgungen im Bindegewebe. In den im ganzen Körper völlig ubiquitär verbreiteten Vater-Paccinischen Körperchen (möglicherweise auch anderen, ihnen morphologisch nahestehenden Nervenendbildungen, wie z. B. vielleicht beim Auge den Krauseschen Endkolben der Konjunktiva) sieht er auf Grund seiner Untersuchungen dieser Gebilde die osmosensiblen Organe, die die zentrale Regulierung ermöglichen. „Es ist sehr auffallend, wie sehr der Bau der Vaterschen Körperchen dem Grundtypus eines Osmometers entspricht. Bei der Annahme einer osmometrischen Funktion wird die nähere Struktur dieser Körperchen in der folgenden Art gut verständlich (Abb. 8). Beiden Gebilden ist das Vorhandensein der semipermeablen Kapsel mit Flüssigkeitsfüllung gemeinsam. Im Vaterschen Körperchen ist an Stelle des Steigrohrs

als druckmessendes Organ ein „Innenkolben“ mit eingelagerten sensiblen Achsenzylindern gelegen. Die große Zahl der Kapsel beim Vaterschen Körperchen scheint geeignet, dem Innenkolben einen erhöhten Schutz vor mechanischen Einflüssen zu verleihen. Das Vordringen der osmotischen Wirkung zum Innenkolben ist, wie mich zahlreiche experimentelle Messungen gelehrt haben, nicht gehindert. Exstirpierte Vatersche Körperchen passen sich, wenn sie in noch völlig frischem Zustand zur Untersuchung kommen, sehr schnell der umspülenden Flüssigkeit im osmotischen Verhalten an: in hypertonischen Lösungen schrumpfen sie, in hypotonischen Lösungen dagegen schwellen sie auf, beides mit deutlicher Beteiligung der tieferen Innenschichten und oftmals sogar des Innenkolbens. Überträgt man diese Art der Reaktion auf das Verhalten der Körperchen im Gewebe, so muß eine jede Störung der osmotischen Isotonie der Gewebsflüssigkeit als eine Druckänderung der Innenkolben zur Geltung kommen, und sich dort dem Nerven als vermehrter oder verminderter Druck

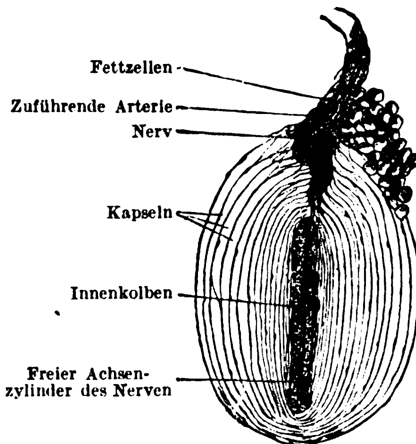


Abb. 8a. Vatersches Körperchen aus dem Mesenterium einer Katze. (50mal vergrößert.) (Nach Schade.)

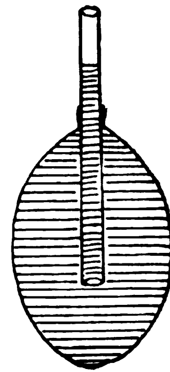


Abb. 8b. Osmometerzellen der Technik schematisch (Steigrohr als Druckmesser dienend). (Nach Schade.)

bemerkbar machen. Die Zahl der gelösten Moleküle + Ionen wird so für die Nerven im Maß der osmotischen Schwellung erkennbar.“

Die Amphibien decken den Wasserbedarf durch ihre Haut. Setzt man einen Frosch mit unterbundener Kloake ununterbrochen der Berührung mit Flüssigkeit so aus, daß man ihn mit Filtrierpapier umwickelt, und für ständige Wasserzufuhr durch Eintauchen des Papiers in ein Wasserbassin sorgt, so nimmt er täglich bis zu 9% seines Körpergewichts zu (Spina). Andernfalls scheidet der Frosch das zugeführte Wasser durch seinen Harn wieder aus, so daß er im Wassergleichgewicht bleibt (Overton). Es besteht also hier kein wesentlicher Unterschied gegenüber den höheren Tieren, die ihren Wasserbedarf durch Zufuhr per os decken. Sein Durstgefühl stillt der Frosch durch ein Bad, wo das höhere Tier trinkt. Allerdings ist das Trinken des Frosches nur insofern ein aktiver Vorgang, als er das Wasser zur Durststillung aufsucht, der Konsum selbst aber ist rein passiv und erfolgt, wie wir durch Pohle wissen, in einem ganz bestimmten Maße; er betrug beim normalen Frosche 8,7% des Körpergewichts in 24 Stunden; annähernd ebenso groß war die Abgabe.

Während wir aber beim höheren Tier über den „Durst" ein nur geringes objektives Urteil gewinnen können, vermögen wir uns am Frosch eben deshalb darüber zu informieren, weil seine Wasseraufnahme nicht durch seinen Willen, sondern unwillkürlich erfolgt. Die oben erwähnten Versuche Pohles sind gerade diesbezüglich von besonderer Bedeutung, sie zeigen uns nämlich, daß unter völlig denselben Bedingungen die Wasseraufnahme wechselt, je nachdem von seiten der nervösen Organe besondere Einflüsse geltend gemacht werden. Es ist natürlich, daß wir für das höhere Tier, das sein Wasser trinkt, eine ebenso objektive Regulierung des Durstes annehmen müssen, nur ist es vom Wasserkonsum weit unabhängiger als das Amphibium, weil bei ihm die Wasserbindung eine festere, die Regulation der Wasserabscheidung unter normalen Verhältnissen eine ökonomischere ist.

Der Durst spielt im Leben des Menschen mit seinem Appell an die Initiative zur Wasseraufnahme eine wichtige Rolle als Regulator des Wasserhaushalts. Wasserverluste durch Schwitzen, durch vermehrten Verbrauch, z. B. bei der Wärmeabgabe im Fieber, oder bei großer Hitze, durch Einfuhr großer Salzmengen, die von der Niere nicht ohne erheblichen Flüssigkeitsentzug bewältigt werden können, endlich durch Erkrankung des Magen-Darmkanals werden mit Durst beantwortet. Aber mit der alleinigen Ausnahme der Wasserverluste bei infektiösen Durchfällen kann das Durstgefühl bei solchen mehr physiologischen Wasserverlsuten durch den Willen bezwungen werden. Der menschliche Organismus ist so eingerichtet, daß er mittels der im vorhergehenden auseinandergesetzten Regulationen weitgehend Störungen, die Durst hervorrufen, decken kann. Der Durst ist also ein feinstes Regulativ, das in die Erscheinung tritt, lange bevor Schädigungen im Wasserhaushalt wirklich zu befürchten sind. Der Wille hat also Einfluß auf den Ablauf der Vorgänge im Wasserhaushalt, indem er sich über den Durst stellt, was weitgehend möglich ist. Er zwingt damit den Organismus, seine verfügbaren Reserven anzugehen und durch weises Haushalten die Zeit der Wassernot zu überwinden. Ebenso wie der Durst durch den Willen bezwungen werden kann, ist er andererseits durch die Funktion des Großhirns auszulösen. Die Vorstellung eines mundenden Getränks, nicht etwa nur die Vorstellung eines angenehmen Geschmackes, sondern der Flüssigkeit an und für sich kann Durst hervorrufen. Die Empfindung, um die es sich dabei handelt, ist erst in jüngster Zeit wissenschaftlich analysiert worden. Eine in jeder Beziehung überragende Bearbeitung hat das Thema 1918 durch Erich Meyer erhalten. Eine 2 Jahre später durch L. R. Müller gegebene Erklärung der Durstempfindung, die zugleich eine allgemeinere Abhandlung über den Durst gibt, streift E. Meyers Ausführungen kaum; sie tut es lediglich in dem Zusammenhang, daß die „trockene Kehle" vom Laien als Ausgangspunkt der Durstempfindung angesehen werde, und daß auch von mancher wissenschaftlichen Seite (z. B. E. Meyer) die Austrocknung der Mundschleimhaut für die Durstempfindung verantwortlich gemacht werde. Tatsächlich steht nun, darüber kann nur der Biologe mit dem Laien einer Meinung sein, im Brennpunkt der Durstempfindung eine sensible Störung im Munde bzw. im Gaumen, der Zunge, der Kehle. Durch dieses Gefühl, das wir eben Durstgefühl nennen, wird direkt zum Wasserkonsum aufgefordert.

E. Meyer meint, daß die Lokalisation gerade an dieser Stelle des Körper

„nur auf der allmählich erworbenen Erfahrung beruhen könne, nach der die Stillung des Durstes auf natürlichem Wege — nämlich durch den Mund — stets mit Benetzung der Mundschleimhaut einhergehe.“ Meines Erachtens spielt eine wesentlichere Rolle als diese Erfahrung die Austrocknung gerade derjenigen Schleimhaut, die allein von allen Schleimhäuten Geschmackszellen besitzt, und die Fähigkeit dieser Geschmackszellen, den verminderten Wassergehalt direkt durch den Geschmack festzustellen. Vor allem aber wird der verminderte Wassergehalt wohl nicht in erster Linie durch den Wassergehalt des Gewebes an und für sich, sondern durch die Verminderung und Eindickung des Speichels und Mundschleims erkannt. So kommt es auch, daß Mittel, die die Speisenabsonderung zum Versiegen bringen, wie das Atropin, durstauslösend wirken und eine Irreleitung der Empfindung hervorrufen, ebenso wie Entzündungen der Mundschleimhaut die Geschmackszellen durch ihren entzündlichen Kalor reizen.

Wenn L. R. Müller als neue Tatsache eine Motilitätsstörung, und zwar eine Hyperperistaltik des Ösophagus feststellt und durch Messungen des Innendrucks in der Speiseröhre graphisch zu verzeichnen imstande ist, so kann das in keiner Weise für das Durstgefühl in Anspruch genommen werden, so interessant und bedeutungsvoll seine Entdeckung für den Durstzustand und die Lokalisation des Durstes sein mag. Denn das Durstgefühl wird nicht im Ösophagus wahrgenommen und das Durstgefühl des Mundes und Rachens nicht durch Bewegungen von seiten der Ösophagusmuskulatur ausgelöst. Die Durstempfindung ist keine Kontraktionsempfindung oder Spannungsempfindung, in die sie L. R. Müller umdeuten will, sondern wie der Laie immer wieder feststellen wird, eine Trockenheitsempfindung.

Daß nun aber dieser Kontraktionszustand, den L. R. Müller entdeckte, der Durstempfindung, sofern sie auf wirklichem Wasserbedürfnis des Organismus beruht, parallel geht, ist ein wichtigster Hinweis auf die Intensität der zentralnervösen Erregung, die durch die Ursache des Durstes bedingt ist. Die Durstempfindung an und für sich ist eine Trockenheitsempfindung, die rein lokal zustande gekommen gedacht werden kann. Die Annahme, daß auch die Hyperperistaltik der Ösophagusmuskulatur eine Austrocknungserscheinung gerade dieses Muskels sei, wäre zweifelhaft. Die L. R. Müllersche Deutung dagegen, daß es sich um zentrifugale Reize handelt, die den Ösophagus treffen, kann alle Wahrscheinlichkeit für sich beanspruchen. Aus klinisch-experimentellen Gründen wird der Ursprungsort dieser zentrifugalen Erregung das große Zentrum der vegetativen Funktionen, das Zwischenhirn, sein, wie schon Erich Meyer vermutete. Seine Reizung dürfte durch eine Vermehrung der Kristalloide und Ionen im Blute erfolgen oder durch eine zwangsweise Verminderung seines Wassergehaltes. Nach Schades Auffassung von der nervösen Beziehung des gesamten Bindegewebes zu den Zentralorganen dürfte dem Quellungszustand vor allem des Bindegewebes eine vermittelnde Rolle zukommen. Die nahen Beziehungen der Vater-Paccinischen Körperchen zum Gefäßsystem, die ihnen sogar gelegentlich den Namen von Blutdruckregulatoren (Michailoff und v. Schuhmacher) eingetragen haben, macht ihre Unterordnung unter die vegetativen Zentren des Gehirns im höchsten Grade wahrscheinlich und rückt damit Schades Hypothese um so mehr in das Bereich der ins Auge zu fassenden Möglichkeiten.

B. Die Pathologie des Wasserhaushalts.

Man könnte die pathologischen Störungen des Wasserhaushalts in sekundäre und primäre Störungen gliedern, je nachdem sie als Folge anderer Ereignisse im Körper auftreten oder das Krankheitsbild beherrschen. Die Wasserverluste bei der Cholera würden dann gemeinsam mit dem kardialen und renalen Hydrops sowie der Polyurie der Schrumpfniere bei den sekundären Störungen einzureihen sein; fast sämtliche pathologische, einheitlich benannte Vorgänge im Wasserhaushalt müßten dann unter den beiden Rubriken gebucht werden, wie beispielsweise eben die Polyurien, der Hydrops usf. Immerhin aber wird sich zeigen, daß die erwähnte Trennung von prinzipieller Bedeutung für die Wertung der Störung im Wasserhaushalt ist. Des öfteren wird auf sie zurückzukommen sein.

1. Die klinisch bedeutsamen Wasserverluste des Körpers, Durstzustand und das Verdursten.

Im physiologischen Teil wurde vom Durst als einem Regulator des Wasserhaushalts gesprochen und gezeigt, daß wir in ihm ein feineres Manometer besitzen als im Interesse der Aufrechterhaltung des Wasserhaushalts unbedingt notwendig wäre. Die schweren Durstformen, die wir pathologischerweise beobachten, führen sich auf Wasserverluste des Körpers zurück, welcher Genese diese auch immer sein mögen. An erster Stelle stehen die Wasserverluste infolge entzündlicher Veränderungen der Darmschleimhaut, bei Cholera und Gastroenteritis acuta (C. Schmidt). Vor allem bei ersterer Krankheit erfolgt wohl der plötzliche und schwerste Einbruch in den Wasserhaushalt, der denkbar ist, und dementsprechend schnell und schwer entwickelt sich das Bild des Verdurstenden in der subjektiven Empfindung des Erkrankten wie seinem objektiven Aspekt. Der Verfall des Betreffenden ist in der Hauptsache durch die geradezu eminenten Verluste an Wasser bedingt.

Viel harmlosere und leichtere akute Darmkatarrhe beeinträchtigen gleichfalls in rapider Weise den Wasserbestand im Organismus. In wenigen Stunden können Körpergewichtsabnahmen erfolgen, die im bloßen Hungerzustand nicht denkbar sind. Die Schwäche, die solchen Störungen parallel geht, weist auf die Bedeutung hin, die der Erhaltung des Wassergleichgewichts zukommt. Im speziellen sind es die Muskeln, die am merkbarsten in ihrer Funktion durch Wasserverluste beeinträchtigt sind. Bekanntlich ist ihre Quellungsbreite die größte von allen Geweben (s. S. 657), andererseits sind sie aber gegen ihre Wasserverluste doch viel empfindlicher als rein theoretisch auf Grund der Tatsache ihrer Quellungsbreite anzunehmen wäre. Meiner Ansicht nach ist sogar gerade die Muskelsubstanz in ihren spezifischen Elementen besonders empfindlich gegen Wasserverluste, wogegen die relativ ausgedehnten Bindegewebsteile, die der Muskel besitzt, als die verfügbaren Wasserdepots anzusehen sind und physiologischerweise die große, dem Muskel als solchem zugeschriebene Rolle als Wasserspender spielen. Muskelkrämpfe vor allem in den Waden sind die so regelmäßigen Begleiterscheinungen schwerer Wasserverluste, wie wir sie bei der Gastroenteritis acuta finden.

Der Durstzustand bei dieser Art von Wasserverlusten des Körpers ist besonders schwer zu bekämpfen. Er ist als nahezu unstillbar zu bezeichnen. In Frage kommt therapeutische Erhaltung des Wassergehalts des Körpers durch parenterale Einverleibung von Flüssigkeit (Traubenzucker-NaCl-Ringerlösung) am besten unter gleichzeitiger Applikation von Hypophysin, um zwangsweise dem Körper das Wasser zu erhalten. Auch durch Darreichung von Gelatine zur Infusionsflüssigkeit kann auf ein längeres Verweilen des Wassers in der Blutbahn hingewirkt werden. Wichtig ist die Rückwirkung solcher akuter Wasserverluste auch auf die Nierenfunktion, die infolge Wassermangels nicht mehr in der wünschenswerten Weise für die Elimination der Stoffwechselschlacken aufkommen kann. Volhard berichtet über Reststickstoffwerte im Blute unter solchen Umständen bei einem urämischen Krankheitsbilde von 281 mg, in zwei anderen Fällen von 181 und 200 mg in 100 Blut (siehe S. 747).

Entbehrt der Körper der Flüssigkeitszufuhr, auch ohne daß besondere Wasserverluste vorliegen, so kommt es auf das Verhältnis zum Nahrungs- und Salzkonsum sowie zu der umgebenden Lufttemperatur an. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß im Hungerzustand, bei mittlerer Außentemperatur wenigstens der Mangel an Flüssigkeitszufuhr nicht besonders empfunden wird, weil die im Hunger eingeschmolzene Gewebsflüssigkeit zur Deckung des Durstes ausreicht. Freilich ist objektiv unter solchen Verhältnissen die Wasserarmut des Körpers ohne weiteres auffällig. Die Kranken sehen außerordentlich trocken aus, haben stark gerötetes Gesicht, gerötete Schleimhäute und trockene Zunge. Die Untersuchung ihres Blutes ergibt Vermehrung der roten Blutkörperchen und meist auch Vermehrung des Serumeiweißes. In einem Fall von rasch zunehmendem Verschluß der Kardia des Magens durch Drüsenmetastasen eines Rektumkarzinoms sah ich vor kurzem eine Gesamtgewichtsabnahme von 30 kg in 6 Wochen, dabei Blutkörperchenwerte von über 7 Millionen, Hämoglobinwerte von 130%. Ähnliche Verhältnisse stellte ich bei Meningoencephalitis luetica mit unstillbarem Erbrechen fest.

Im allgemeinen läßt sich aber sagen, daß die zugeführte Flüssigkeitsmenge im Verhältnis erstens zu der Wärmeabgabe, zweitens zu der Notwendigkeit der Abgabe von Salzen, vor allem des Kochsalzes stehen muß. Deckt sie das Bedürfnis dieser zwiefachen Ansprüche des gesunden Organismus nicht, so gerät dieser in den Durstzustand, weil er Wasser verliert. Nach neuerlichen Angaben Nonnenbruchs kann ein Organismus durch Salzdarreichung um 5 kg abnehmen, also ungefähr in diesem Maße an Wasser verarmen. Es ist naturgemäß nur unter äußerster Aufbietung aller Willenskräfte möglich, einen derartigen Zustand zu ertragen.

Aus dem Gebiet des Physiologischen ist es das Bild des Verdurstenden in der Wüste, das uns vorschwebt und von dem wir wissen, daß der Zustand durch die damit verbundenen Spannungen und Qualen die Seele bis zum Wahnsinn treiben kann. Ähnliche Zustände sind es, die wir an unseren Kranken mit Diabetes insipidus beobachten, wenn wir sie Durstversuchen unterwerfen. Auch der Durst dieser Kranken ist eigentlich nichts weiter als der physiologische Durst, hervorgerufen durch ein stärkstes Mißverhältnis

zwischen Kochsalzeliminationsfähigkeit und Wasserelimination. Die Ungeheuerlichkeiten, beispielsweise das Urintrinken dieser Kranken, die öfters als so besonders imposant geschildert und als maßgebend für die Veränderung des Geisteszustandes angeführt wurden, sind den Durstqualen der Verdurstenden überhaupt gleich zu setzen und von diesen in nichts unterschieden. Nur die Ätiologie des Durstzustandes ist hier eine andere.

Die zur Beobachtung kommenden Störungen sind neben dem Durstgefühl selbst motorische Unruhe, Gliederschmerzen, Kopfdruck, stärkstes Hitzegefühl im ganzen Körper unter etwas höherer Temperatur als im Zustand der reichlichen Wasserversorgung, schließlich delirante Zustände, die sich bis zur Amentia steigern können, ein Wasserbedürfnis, das die Kranken zu Taten treibt, die weit über ihre sonstige Aktivität hinausgehen; sie klettern durchs Fenster hinaus, wenn sie die Türe verschlossen finden, irgendwohin, wo sie Wasser vermuten u. dgl.

Schließlich finden wir ja bei Hungerzuständen eine analoge geistige Verfassung der Betroffenen. Wer zugesehen hat, wie während der letzten Kriegsjahre Insassen von Gefängnissen, die in einem Krankenhaus Holz zu sägen hatten, heimlich die vor dem Krankenhaus stehenden Mülleimer, gefüllt mit Speiseresten von den Tellern Schwerkranker und mit allen möglichen anderen aus den Krankenhaussälen stammenden Gegenständen durchstöberten, um darin nach Eßbarem zu suchen und das Gefundene auch wirklich zu essen, der hat eine Vorstellung davon, wozu der normale Mensch durch körperliche Bedürfnisse zwangsmäßig getrieben wird. „Es gibt nichts Hündischeres als den Hunger“ und nichts Erregenderes als den Durst.

Schließlich scheint die Entkräftung im Durstzustand an die Stelle der Erregung zu treten und damit das Bild monoton zu gestalten.

Ähnliche Verhältnisse, wie sie für den Diabetes insipidus gelten, finden sich auch beim Diabetes mellitus. Doch ist die Durststörung hier bei weitem nicht so zwingend als beim Diabetes insipidus. Hier leiden vor allem die mit Azidose verbundenen Fälle stärker unter dem Durst. Ähnliches gilt vom Fieber, von der nephritischen Polyurie usf.

Auch ohne daß Flüssigkeit nach außen verloren geht, kann schwerer Durstzustand auftreten. Wasseransammlung im Körper, der Hydrops aus irgendeinem Grunde, besonders die Bildung des Aszites der Leberzirrhotischen schöpft Wasser aus Blut und Geweben und führt damit zu den subjektiven und objektiven Erscheinungen der Verdurstung. Auch hier finden sich die stark erhöhten Werte für Blutkörperchenzahlen.

Verfolgen wir die Stoffwechselvorgänge unter diesen Verhältnissen im einzelnen, so ist zunächst erwähnenswert, daß ungenügende Wasserzufuhr auf die Dauer für den gesamten Stoffwechsel nicht gleichgültig ist. Der Eiweißbestand ist beim Wasserentzug nicht in seinem Umfange haltbar, was durchaus erklärlich erscheinen muß. Das klassische Biokolloid, dessen Bedeutung eben in der Wasserbindung liegt, das Eiweiß ist in seiner Vitalität an einen bestimmten Wassergehalt gebunden; wird dieser zwangsweise vermindert, so tritt Eiweißzerfall, negative Stickstoffbilanz auf (Landauer, W. Straub, Dennig, Spiegler). So wie bei reichlicher Flüssigkeitszufuhr

der Hunger länger ertragen wird, das Trinken körpersubstanzerhaltend wirkt, so führt der Durst zu einem Abbau von Körpersubstanz. Intuitiv wurde diese Tatsache von Oertel und Schweninger aufgefaßt, ehe sie wissenschaftlich festgelegt war. Allerdings war die Vorstellung, von der beide Autoren ausgingen, die gewesen, daß die Wirkung des Durstens speziell auf eine Vermehrung der Fettverbrennung zu beziehen sei, eine Annahme, die nach der zu vermissenden Steigerung der Kohlensäureausscheidung (Landauer) sich nicht bestätigte.

Im Vordergrund der Erscheinung im Durst steht aber die Eindickung der Körpersubstanz, die direkt sichtbare Verminderung des Wassergehaltes. Mehr noch als sie aber bedeutet die gleichzeitige Belastung des Körpers mit Stoffwechselprodukten. Eindringlich lehren dies die Verhältnisse beim durstenden Tier, das gleichzeitig trocken gefüttert wird. Die Tauben Nothwangs, die so behandelt waren, starben früher als die andersernährten Kontrolltiere. Auch die vorher erwähnte Beobachtung Volhards über Ansteigen des Reststickstoffgehaltes auf schwer azotämische Werte unter klinisch-urämischen Erscheinungen muß hier wiederholt werden. Über die Erscheinungen des Stoffwechsels der Durstkrankheit sui generis, des Diabetes insipidus, wird bei der Besprechung dieser Krankheit selbst die Rede sein.

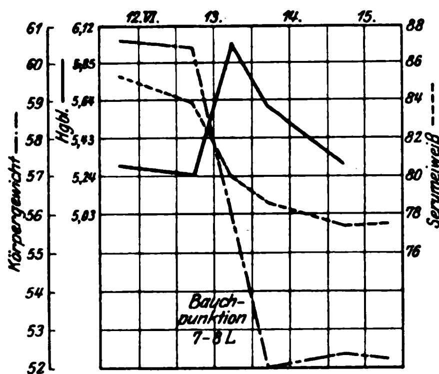


Abb. 9. Blutkonzentrationsbewegungen bei der spontanen Nachfüllung eines punktierten Aszites (Cirrhose cardiaque).

Mit bedeutender Zähigkeit verteidigt der menschliche Körper den Wassergehalt seines Blutes; trotzdem aber kommt es im Durst wie auch im Hungerzustand, in dem Wasserzufuhr unmöglich ist, zu einer Bluteindickung. In Abzug gebracht werden muß hierbei die physiologische Wirkung des Kochsalzentzuges, der natürlich im Hungerzustand gleichzeitig eintritt und der an und für sich Bluteindickung bewirkt (siehe S. 692). Die schwerste Bluteindickung zeigt wohl der Kranke mit akuter Gastroenteritis, bei dem der Eiweißgehalt im Blut auf über 9 und 10% steigen kann, ihm nahezu gleichkommend der Kranke, bei dem sich rasch ein Aszites bildet, bzw. der durch Punktion entleerte Aszites nachfüllt. Besonders instruktiv ist in diesen Fällen die gleichzeitige Berücksichtigung der Blutkörperchenzahl und des Eiweißgehaltes im Plasma, weil ja bei der Bildung so großer Flüssigkeitsansammlungen auf entzündlicher Grundlage nicht nur Wasser, sondern auch Eiweiß verbraucht wird. So kommt es, daß man, sofern man in den ersten Stunden nach einer großen Aszitespunktion untersucht, ein starkes Anschwellen des Farbstoffes und Blutkörperchengehaltes und ein gleichzeitig ebenso starkes Absinken des Eiweißgehaltes des Blutes beobachten kann, woraus sich die Parallele von Eiweiß- und Wasserverlust aus dem Blute erklärt (siehe Abb. 9).

Die Anasarkabildungen lassen selten Eindickung des Blutes erkennen. Zwar findet sich bei Herzfehlern infolge Stauung durch Beeinflussung des Knochen-

marks oft eine Vermehrung der Erythrozyten (Erich Meyer), jedoch hat diese nichts mit dem Wasserhaushalt zu tun. Sie stellt vielmehr eine direkte Knochenmarksreaktion infolge Hyperplasie desselben dar. Beim renalen Hydrops wirken ohnedies spezifische Verhältnisse, weshalb wir sie nicht vergleichen können. Die Angaben Volhards über zeitweise Eindickung des Blutes zu Beginn einer Glomerulonephritis wäre vielleicht im Sinne einer Eindickung durch hydropische Wasserverluste des Blutes zu deuten.

Neben den Wirkungen der Durstzustände auf die Eiweiß- und Erythrozytenkonzentration ist von Bedeutung aber auch die Wirkung auf die molekulare Konzentration des Blutes, auf seinen Gehalt an Kochsalz, seinen osmotischen Druck usw. Nach Erich Meyer kommt auf Grund der W. H. Veilschen Befunde an Diabetes-insipidus-Kranken und den Veil-Regnierschen Trinkversuchen gerade der Vermehrung dieser Körper im Blute des Durstenden für die Auslösung des Durstgefühles eine hauptsächliche Bedeutung zu. Über die molekulare Konzentration des Blutes bei dem Verdurstenden sind wir aber nicht orientiert.

2. Die Polyurien.

Einen wesentlichen Platz unter den zu Durstzuständen führenden Vorgängen nehmen die Polyurien ein. Hierbei handelt es sich ausschließlich um Polyurien primärer Natur. Wird eine im Körper aufgestapellte Wassermenge entfernt, wie beim Hydrops, oder der Körper mit Wasser peroral abundant beladen, so ist die Polyurie nur die Folgeerscheinung, und sie ist demnach ein sekundärer Vorgang. Besteht sie selbständig, ohne daß der Wassergehalt des Körpers vermehrt, ohne daß er durch Mittel künstlich vermindert wird, so liegt eine primäre Polyurie vor, gleichgültig ob sie nervöser oder nephritischer Ätiologie ist. Primär in dem Sinne, daß die Polyurie das primum movens im pathologisch-physiologischen Sinne überhaupt sein könnte, ist sie niemals. Die Bezeichnung der primären Polyurie als solche bleibt für den Zustand des Diabetes insipidus und verwandter, insbesondere aller nervösen Polyurien reserviert. Hierfür ist maßgebend der Gegensatz zu der primären Polydipsie und soll besagen, nicht das vermehrte Trinken erzeuge Polyurie (urina ex potu), sondern die Polyurie bestehe auch ohne entsprechende Wasserausfuhr, sei also eine Polyuria ex sanguine.

a) Die primäre Polydipsie.

Die primäre Polydipsie bezeichnet die Durstkrankheit aus pathologischer psychischer Verfassung heraus. So wie dem Psychiater immer wieder die zahlreichen Fälle der Vielesser auffallen, so sind ihm ebenso die krankhaften Vieltrinker (Wassertrinker) bekannt, Gewohnheitstrinker aus Demenz, aus Wahnvorstellungen, aus Phobien heraus. Die Analyse der Polyuriker hat aber ergeben, daß durchaus nicht eigentliche Psychosen vorliegen müssen, sondern daß nervöse Veranlagung an und für sich den Weg zur Polydipsie bahnen kann. (Gerhardt, Reichard.) Erich Meyer spricht sogar von der Tatsache, daß Kranke, die von ihrer Zuckerkrankheit geheilt sind, trotzdem die Ursache des Durstes damit beseitigt ist, noch weiter trinken, daß also cessante causa non cessat effectus, als von einer von jedem Arzt einmal beobachteten Störung, und Schwenkenbecher schreibt mit seinem Schüler Ellern, der Pharyngitis

nach Infektionskrankeihten wie der Grippe mit ihrem Kitzel und Trockenheitszustand im Munde eine Rolle in der Ätiologie der Polydipsien zu.

Die Diagnose, d. h. die Differentialdiagnose der primären Polydipsie gegenüber der primären Polyurie kann sehr einfach, sie kann aber auch unendlich schwierig sein. Maßgebend bleiben dieselben Prinzipien, die von anderen Differentialdiagnosen zwischen psychogenen Störungen und somatisch bedingten Leiden her bekannt sind. Es ist notwendig, auch sie von vornherein für der Mühe wert zu halten und genau zu analysieren.

Die Analyse ist zunächst eine Stoffwechselanalyse. Ein- und Ausfuhr von Wasser und Salzen muß festgestellt werden. Sie wird zweckmäßig durch fortlaufende Untersuchung des Blutes auf Wasser (Eiweiß, Hämoglobin, Trockenrückstand) und molekulare Konzentration, Gefrierpunkt, Kochsalz ergänzt. Höhere Werte für die Eiweiß- und molekulare Konzentration des Blutes während gleichzeitig ausgiebig getrunken wird, sprechen eher gegen eine primäre Polydipsie. Jedoch kann man sich danach keineswegs absolut richten. Es sei auf die S. 684ff. dargestellten Trinkversuche Veil-Regniers und von Hermann Strauß am Normalen verwiesen, aus dem hervorgeht, daß die abundante Wasserzufuhr am Normalen infolge Demineralisation der Gewebe zu einer Anhäufung von Mineralien im Blut führt, die wiederum die Ursache einer spezifischen Wasserdiurese, letzten Endes Verarmung des Blutes und Gesamtkörpers an Wasser wird, sobald die Zufuhr durch den Darm sistiert. Immerhin aber sind die Ausschläge beim Diabetes insipidus, vor allem bei seiner häufigsten Form ganz erheblich viel stärker als bei der Polydipsie.

Am sinnfälligsten wird die Diagnose aber durch den Durstversuch erwiesen. Hier ist zunächst zu berücksichtigen, daß der vieltrinkende Psychopath diesem meist von vornherein die allergrößten Schwierigkeiten bereiten wird. Er wird auch, wenn nicht der Versuch unter allen Kautelen der Wasserentfernung und Bewachung des Kranken durchgeführt wird, so gut wie ausnahmslos durch Täuschung von seiten des Kranken illusorisch gemacht. Bei Garantie aber für eine geschickte Durchführung ist sein Ergebnis das folgende: Sofortige Abnahme der Harnmenge wie im Versuch Regniers, Ansteigen des spezifischen Gewichtes auf normale Werte, zunächst zwar Blutveränderung wie bei Regnier, dann der allmähliche Ausgleich, Nachlassen des Durstes, vor allem, wenn gleichzeitig suggestiv eingewirkt wird. Die Körpergewichtsschwankungen nach unten, d. h. Wasserverluste des Gesamtkörpers halten sich in mäßigen Grenzen, um alsbald ganz aufzuhören. Schon bei Erich Meyer finden sich derartige Polydipsiefälle ausführlicher in ihrem Stoffwechsel verfolgt. Genaue Versuche im weiteren Ausmaße enthält die Arbeit W. H. Veils über abundante Wasserzufuhr und ihre Beziehung zum Diabetes insipidus. Bei nicht mit Psychosen behafteten Kranken, also Hysterischen oder an leichten Phobien Leidenden, in Fällen von nur „irregeleitetem Durstgefühl“ (Reichard, Erich Meyer) tritt nach einem konsequent durchgeführten Durstversuch Heilung ein (Gerhardt, W. H. Veil). Die Annahme Schwenkenbechers, daß langdauernde Polydipsie zu Konzentrationsstörungen von seiten der Niere führen könne, liegt außerhalb des Bereichs der Möglichkeiten.

b) Der Diabetes insipidus.

Unter dem Diabetes insipidus versteht man eine primäre Polyurie von Dauer, die von gesunden Nieren geleistet wird, und die auch bei Entziehung der Wasserzufuhr nicht in der Weise sistiert, wie es bei der normalen Diurese der Fall ist. Sie geht weiter unter äußerster Anspannung der Wasservorräte des Körpers, die sie völlig zu erschöpfen imstande ist. In einer einzigen Nacht kann durch Wasserentziehung solcher Patienten 3,4 kg Körpergewichts-Wasserverlust zu verzeichnen sein (W. H. Veil), innerhalb 3 Stunden kann sie sogar 2,5 kg betragen (J. Bauer).

Entsprechend der Reichlichkeit des abgeschiedenen Harns ist dieser auch dünn, von niederem spezifischen Gewicht und Gefrierpunkt. Diese Eigentümlichkeit bleibt auch bestehen, wenn die perorale Wasserzufuhr eine Einschränkung erfährt. Die Niere scheint somit nur einen dünnen Harn produzieren zu können.

Diese Aufhebung seiner Konzentrationsbreite kann eine verschieden ausgeprägte sein, sie kann auch bei ein und demselben Individuum schwanken, tatsächlich bleibt sie ständig unter normalen Verhältnissen. Ausgenommen ist der Fieberzustand: hier ist die Konzentration des Urins in ihrer Norm gewahrt.

Zur Herstellung einer normalen Wasserbilanz sind im allgemeinen große perorale Zufuhren für den Organismus erforderlich. Die Durststörung steht demnach im Vordergrunde der klinischen Symptome. In jedem Fall hat der Arzt den Eindruck, daß dem Erkrankten der Sinn für das Maß der Flüssigkeit, das er braucht, verloren gegangen ist; er trinkt stets mehr, als er zur Erhaltung seiner Wasserbilanz nötig hat. Versucht man den Grund aus den Angaben des Patienten zu erhalten, so erfährt man, daß die Trockenheit der Schleimhäute des Mundes jedesmal nach genossener Mahlzeit so groß wird, daß jede Wasserzufuhr eine besondere Erquickung bedeutet. Er könne nur essen, wenn genügend Wasser zur Verfügung stehe, um die infolge Speichelmangels trocken bleibenden Speisen herunterzuspülen. Ebenso trocken wie die Schleimhäute ist die Haut, die Kranken schwitzen nicht und leiden unter der Empfindung ihrer heißen Haut. Hierdurch erklärt sich die häufige Angabe, daß schon ein kühles Bad Erquickung bringt.

Man hat diese, die zum erstenmal aus von einer Erich Meyer beigebrachten Krankengeschichte besonders eindrucksvoll hervorgeht, für den sicheren Beweis der psychopathischen Genese der Durststörung betrachten wollen (Reichard, Schwenkenbecher), beachtet dabei aber nicht die innige Beziehung, die tatsächlich zwischen den Wasserausscheidungsorganen untereinander existiert. Diese Beziehung wird uns entwicklungsgeschichtlich besonders nahegerückt, wenn wir an die Deckung des Wasserbedarfs durch die Haut der Amphibien denken. Auch die merkwürdige Beobachtung Rollets, über die uns Mach berichtet und die Erich Meyer aufführt, daß bei enthirnten Tauben schon die Berührung der Beine mit kalter Flüssigkeit, Wasser, Quecksilber oder Schwefelsäure genügt, um Wasseraufnahme durch den Schnabel zu veranlassen, sei hier erwähnt. Ich glaube, man würde irren, wenn man die Entwicklungsgeschichte in der Deutung dieses unter anderen Gesichtspunkten von Mach erwähnten Beispieles außer acht ließe. Ohne Vermittlung

des Großhirns, nicht aus logischer Erwägung also regt die Berührung der Haut von Vögeln die perorale Wasseraufnahme an. Beim Diabetes-insipidus-Kranken verstopft die Anfeuchtung der Haut, die Beseitigung des Gefühls der Trockenheit derselben bis zu einem gewissen Grad die Quelle des Durstes. Dieses Moment wird man selten beim dürstenden echten Diabetes-insipidus-Patienten vermissen.

Der große Wasserumsatz charakterisiert den Diabetes insipidus. Man könnte von einer gestörten Assimilation des Wassers sprechen. Dieses Moment wird stets zu wenig beachtet. Indessen darf es nicht übersehen werden, da doch das Wasser eine Funktion im Organismus erfüllt. Es läuft nicht gleichsam nur am Körper vorbei, sondern es steht im ständigen Austausch der Gewebe untereinander. Nur dadurch, daß größte Mengen angeboten werden, stillt sich der Durst von Geweben, Blut und — in der Psyche.

In der Tat ist es auch irrig, beim Diabetes-insipidus-Kranken anzunehmen, daß das Wasser den Körper ohne weiteres durchlaufen müsse. Es existieren zwar hierüber Untersuchungen von Kraus, wonach allerdings die Wasserzufuhr auch rasch von Urinausfuhr beantwortet wird (Tachyurie), es ist aber sehr wichtig, daß auch klassische Bradyurie wie bei der Schrumpfniere vorliegen kann. Die Zufuhr von $1^1/_2$ l Wasser nüchtern wird nicht wie bei Normalen, und wie man es erst recht vom Polyuriker erwarten sollte, mit überschießender Harnmenge erwiedert, sondern kommt verlangsamt heraus. Naturgemäß liegen die Versuchsbedingungen hier schwieriger als sonst, da vom Diabetes-insipidus-Kranken nicht leicht ein Wasserversuch mit wasserfreier Vorperiode zu erhalten ist. Diese Bedingung muß aber durchaus für einen solchen gestellt werden.

Fällt nun nach einer nüchternen Vorperiode der Wasserversuch bradyurisch aus, so muß angenommen werden, daß die vorausgegangenen Wasserverluste des Körpers, die, wie oben erwähnt, in 3 Stunden bereits $2^1/_2$ Kilo betragen können, im Zusammenhang mit der verlangsamten Elimination stehen können. Immerhin geht aber gerade daraus die Richtigkeit des im vorausgehenden Abschnitt ausgesprochenen Satzes von der Funktion des Wassers für das Gewebe auch beim Diabetes-insipidus-Kranken besonders eindrucksvoll hervor. Auch hier wird also verlorenes Wasser eingespart, sobald die Möglichkeit dazu gegeben ist.

Der Beweis der Bradyurie wurde durch W. H. Veil auch auf anderem Wege erbracht und zwar mittels intravenöser Infusion von 1500 ccm, 5,6% Glykoselösung. Brachte die normale Versuchsperson 177% der Einfuhr heraus, so der Diabetes-insipidus-Kranke nur 127%.

Aus solchen Beobachtungen ergibt sich, daß die Verhältnisse doch viel komplizierter liegen, als es zunächst den Anschein hat. Das Gewebe retiniert leichter Wasser als normal, hält es aber auch weniger intensiv fest.

1. Hyperchlorämisch-hypochlorurische Form der Erkrankung.

Am Blute des Diabetes-insipidus-Kranken lassen sich veränderte Gewebsreaktionen feststellen, die offenbar hierher gehören. Wird einem Diabetes-insipidus-Kranken probatorisch Kochsalz gereicht (10—20 g), so reagiert er

darauf nicht wie der Normale, dessen Blut sich dem Eiweißgehalt nach verdünnt, vielmehr erhöht sich daraufhin bei ihm der Eiweißgehalt. Das zugeführte Kochsalz bedingt also keine Wasserzufuhr ins Blut. Dieses Verhalten, dem wir auch beim Schrumpfnierenkranken begegnen können, wurde von mir als pathologische Kochsalzreaktion bezeichnet gegenüber der gewöhnlichen physiologischen, die beispielsweise auch der Herzkranke mit und ohne Dekompensation aufweist. Diese mangelnde Hydrämisierung durch Salz ist ein meiner Erfahrung nach durchaus typisches Verhalten des Diabetes insipidus. Es könnte mit der Reduktion der Wasserdepots zusammenhängen. Da es sich aber bei ganz normalem Wassergehalt des Blutes findet, so muß daran gedacht werden, daß es auf einer Disregulation der ganzen Austauschverhältnisse beruht.

Auch Socin weist schon auf derartige Eigenheiten des Gewebsaustausches hin und stellt denjenigen des Diabetes-insipidus-Kranken in Gegensatz zu den Magnusschen Gesetzmäßigkeiten. Findet hier ein starker Strom aus den Geweben ins Blut und umgekehrt statt, so bleibt beim Wasserdiabetiker diese Regulation der Blutzusammensetzung aus.

Betrachten wir nun die Verhältnisse des Wasserstandes im Blute überhaupt, so ist das besonders typische Verhalten mit wenigen Ausnahmen, daß sein Wassergehalt flüchtiger ist als normal. Solange der Wasserumsatz groß ist, so entspricht der Wassergehalt des Blutes annähernd der Norm, kann sie aber auch jetzt schon übersteigen; verzögert sich aber die Wasserzufuhr auch nur eine halbe Stunde, so erhöht sich die Blutkonzentration sofort. Die Erhöhung des Eiweißgehaltes des Blutes kann dabei exorbitant werden, ich beobachtete in einem Fall einen Wert von 10,36%. Heute möchte ich mit Bestimmtheit annehmen, daß derartige Bluteindickungen niemals bei der primären Polydipsie vorkommen, sondern daß sie allein für den Diabetes insipidus charakteristisch sind. In den Veil-Regnierschen Trinkversuchen erreicht während der der Trinkperiode folgenden Durstwelle die Serumeiweißkonzentration niemals die Werte, die wir beim Diabetes insipidus beobachten. Indessen gibt es auch echte Fälle der Erkrankung, die in dieser Beziehung auf einer anderen Stufe zu stehen scheinen und denen gegenüber die Fälle von primärer Polydipsie sich kaum durch das genannte Merkmal herausheben. Die in dieser Beziehung zu trennenden beiden Arten von Fällen des Diabetes insipidus gehören zwei Gruppen an, die auch auf Grund anderer Merkmale unterschieden werden müssen.

An und für sich könnte die Eindickung des Blutes im Durstversuch als Folge der Polyurie verständlich erscheinen, nach dem alten Begriff der urina e sanguine, wenn man annehmen wollte, daß die Polyurie, wie es zahlreiche Forscher, insbesondere Finkelnburg, Forschbach und Weber, neuerdings auch Hecht tun, durch einen bloßen Diuresereiz erklärbar wäre.

Dies anzunehmen, hindert kategorisch die Kochsalzeliminationsstörung, die in der einen größeren Gruppe von Diabetes-insipidus-Fällen niemals zu vermissen ist. Wir kennen sie in verschiedenen Merkmalen eigentlich zunächst durch Talquist, der ein Zurückgehen der Polyurie durch Darreichung einer kochsalzarmen Kost konstatierte. Sodann vor allem durch Erich Meyer, der

sie zwar vielleicht nicht zutreffend deutete, aber doch feststellte, daß die Polyurie um so größer wurde, je kochsalzreicher die Nahrung war. Er schloß daraus auf eine mangelhafte Konzentrierfähigkeit der Niere überhaupt.

Schon Finkelnburg bemerkte, daß Kochsalzzufuhr beim dürstenden Diabetes insipidus zuerst eine Steigerung der Wasserdiurese verursacht, welcher

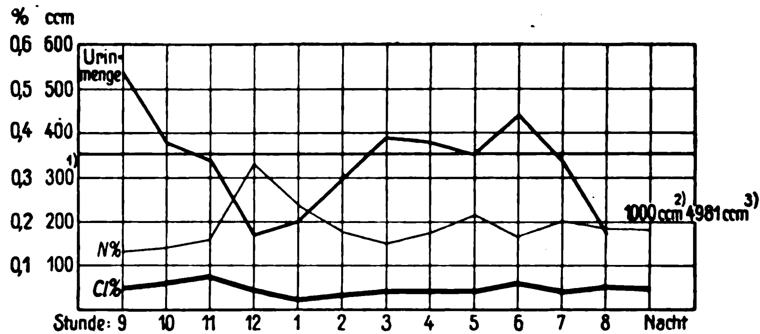


Abb. 10. Konstanz der Chlorkonzentration des Diabetes insipidus-Urins bei wechselnder Wasser- und Stickstoffausscheidung. (Nach Lichtwitz.)

erst ein bis mehrere Stunden später die Steigerung des Kochsalzgehaltes des Urins folge. Er sprach von einer Dissoziation der Kochsalz- und Wassermehrausscheidung nach Kochsalzzufuhr. Lichtwitz aber erst wies auf die spezifische Störung der Elimination des Cl-Ions durch die Niere beim Diabetes insi-

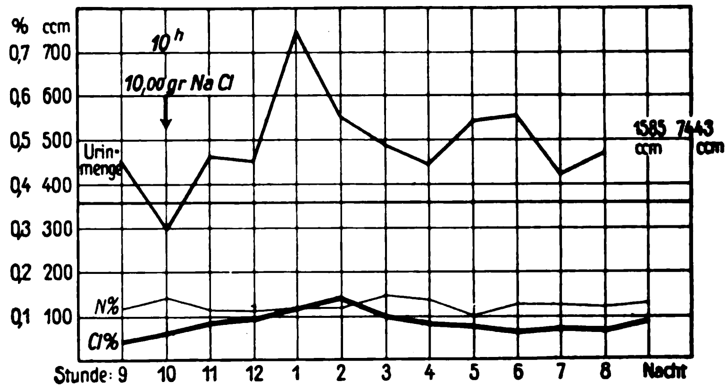


Abb. 11. Konstanz der Chlorkonzentration des Diabetes insipidus-Urins bei probatorischer Kochsalzbelastung. (Nach Lichtwitz.)

pidus hin. Während die Stickstoff- und Phosphorsäurekonzentration sowie der Gefrierpunkt einigermaßen normale Schwankungen aufweisen, bleibt die Leistung der Nieren dem Chlor gegenüber erheblich zurück. Beifolgende Kurven in Abb. 10—12, die der Arbeit von Lichtwitz entnommen sind, erläutern die Verhältnisse treffend, sie zeigen aber auch, daß die Hypophysin- (= Pituitrin-) Einwirkung, von der später noch weiter die Rede sein wird, keine prinzipielle

Änderung in der Konzentration des Chlorions herbeiführt; die Chlorkonzentration steigt nur ganz flüchtig an, um noch während der oligurischen Periode wieder abzufallen. Im Gegensatz dazu steigt die Stickstoffkonzentration auf außerordentliche prozentuale Werte.

Neuere Gesichtspunkte wurden zum Verständnis dieser Frage dann von Chr. Socin und von W. H. Veil beigebracht, indem Anhaltspunkte für osmotische Störungen im Blute gewonnen wurden. Socin beobachtete beim Diabetes insipidus ein Ansteigen des Gefrierpunktes im Blute von 0,56 auf 0,69° C, der Kochsalzkonzentration im Serum von 1,03% im Durstversuch, wogegen der Kontrollversuch am Normalen unter solchen Verhältnissen (extremer 24stündiger Durstversuch) unter Kochsalzzulage von 20 g den Gefrierpunkt von 0,56

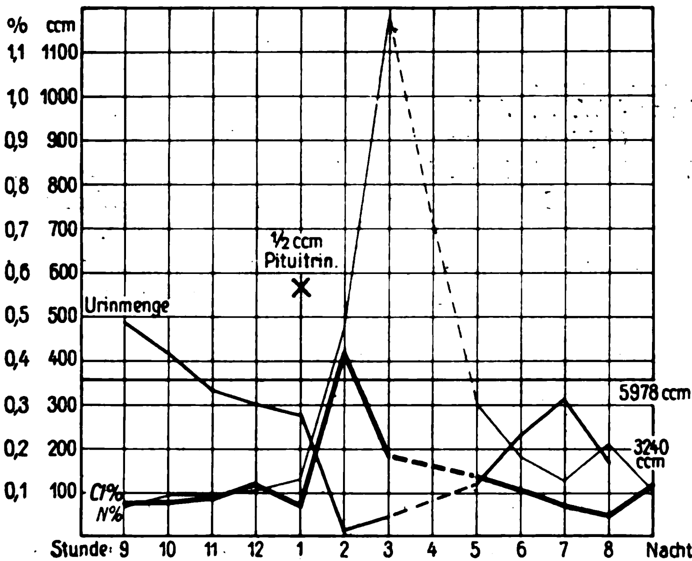


Abb. 12. Zurückbleiben der Chlorkonzentration des Diabetes insipidus-Urins gegenüber anderen Konzentrationen auch im Hypophysinversuch. (Nach Lichtwitz.)

auf 0,59° C, die Kochsalzkonzentration von 0,62 auf 0,61% veränderte. Ähnliche Werte wiesen auch die Fälle W. H. Veils auf.

Vergleicht man dieses Verhalten der Diabetes-insipidus-Kranken mit Vorgängen an Normalen, so sind die folgenden Abweichungen festzustellen: Die physiologische Polyurie schwemmt Kochsalz vermehrt aus, es tritt Demineralisation und eine Dechloruration auf, gleichgültig ob eine Wasserdiurese oder eine Purin-, Digitalis- usw. Diurese vorliegt. Wird innerhalb einer derartigen Wasserdiurese eine größere Menge Kochsalz gereicht (s. Tab. 23), so folgen wie bei Magnus Bindungen in den Geweben, die den Fortgang der Diurese zunächst stören, beim Diabetes insipidus hingegen wird hierdurch eine Vermehrung der Wasserdiurese hervorgerufen und das Kochsalz möglichst ohne Bindung an die Gewebe durch die Nieren in sehr verdünnter Lösung herausgebracht.

Tabelle 23.
Vergleich zwischen der Reaktion des Diabetes insipidus und des physiologischen Vieltrinkers auf eine NaCl-Zulage.

Echter Diabetes insipidus Finkelnburg		Künstliche Polydipsie Veil-Regnier		Bemerkungen
Harnmenge	Harnkochsalz	Harnmenge	Harnkochsalz	
4800	5,5	5100	17,9	
7440	14,7	3800	30,7	+ 20 g NaCl
5380	5,7	5200	22,0	peroral
5900	7,0	4700	22,0	

Wie man sieht, bleiben in beiden Fällen, wie in Tabelle 23 skizziert, gleiche Mengen Kochsalz gegenüber den Ausgangswerten zurück. Aber die Reaktion des Wasserwechsels auf die ochsalzzulage ist eine prinzipiell verschiedene. Chr. Socin und W. H. Veil machten darauf aufmerksam, daß in den hohen Kochsalz- und Gefrierpunktswerten des Blutes eine Erklärung für das gegensätzliche Verhalten zwischen Diabetes insipidus und dem Normalen liegen. Die hohe molekulare Konzentration reizt die Nieren zur Wasserausscheidung und erschöpft die Wasservorräte des Körpers aufs äußerste.

Wie oben gezeigt wurde, werden auch bei normalen Wasservieltrinkern reichliche Mengen von Kochsalz- und Aschebestandteilen im Blute nachweisbar, sobald die Wasserzufuhr stockt. Hier ist es die Demineralisation der Gewebe infolge Durchspülung des Körpers mit großen Wassermengen, die im Blute erkennbar wird. Beim Diabetes-insipidus-Kranken aber wird deutlich, daß der Austausch zwischen Blut und Geweben gestört, daß die Bindung von Wasser und Kochsalz in den Geweben verändert ist, und daß daher die molare Konzentration des Blutes erhöht erscheint. Die Hydrurie des Diabetes-insipidus-Kranken unterscheidet sich prinzipiell von der Polyurie des Normalen oder irgendeiner Form der Ausschwemmungspolyurie nach kardialen oder renalen Dekompensationen.

Solange man nur über die konsequenten Beobachtungen des Bilanzstoffwechsels verfügte, mußte die niedrige Konzentration des Urins beim Diabetes insipidus die Aufmerksamkeit fesseln. In vielen, ja den meisten Fällen erwies sich diese als kaum veränderlich. Die Harnmenge konnte verändert werden, je nach der Kostform (Talquist, Erich Meyer). Die Konzentration des Urins dagegen blieb konstant. Auch die Kochsalzbelastung des Diabetes-insipidus-Kranken zeitigte als wesentlichstes Ergebnis: Stationärbleiben der Konzentration. Bei allen Untersuchern wiederholte sich dieser Befund, welche Theorie für die Gesamterkrankung des Diabetes insipidus sie auch immer verfochten (Erich Meyer, Finkelnburg, Forschbach und Weber). Die Schwankungen erreichten bei ihnen allen niemals die Norm, wenn auch von einigen (Forschbach und Weber) betont wurde, daß Erich Meyer mit seiner Theorie von der Konzentrationsschwäche der Niere nicht recht habe, weil die Konstanz der Konzentration keine unbedingte sei. Wir müssen aber auch heute noch die Arbeitshypothese Erich Meyers von dieser Konzentrationsschwäche der Niere als eine bedeutsame Errungenschaft bezeichnen, weil

sie zum Ausgangspunkt der Erforschung gerade der intermediären Stoffwechselverhältnisse des Diabetes-insipidus-Kranken werden mußte. Die Nieren sind nicht imstande, so wie normal zu konzentrieren; deshalb — um ihrer Stoffwechselarbeit gerecht zu werden, müssen sie durch reichlicheren Wassergehalt des Urins den Ausgleich schaffen. Ist die Niere gezwungen einen einzelnen Harnbestandteil vermehrt auszuscheiden, so spart sie an einem andern, da sie die Konzentration nicht variieren kann. So konnte Erich Meyer z. B. zeigen, wie bei einem Kranken, den er mit Natriumphosphat belastete, die Kochsalzausscheidung sank.

Daß ganz besondere Verhältnisse vorliegen, die nicht etwa mit einem Ausbleiben der normalerweise vorhandenen Rückresorption zusammenhängen können, ging, gelegentlich von Erich Meyers Beobachtungen, daraus hervor, daß der Gehalt des Insipidusurins an Harnstoff etwa 10 mal so groß, der an Kochsalz dagegen fast 10 mal geringer als der des Blutes ist.

Wenn Forschbach und Weber der Erich Meyerschen Theorie die von einer krankhaften Vermehrung der Wasserdiurese gegenüberstellen und neuerdings Hecht diese Ansicht mit verficht, da die tatsächliche prozentuale Leistung der Niere beim Diabetes insipidus, die er berechnet, eine weit größere Konzentrationsarbeit darstelle als die der normalen, so lassen diese Autoren völlig außer acht, daß hochwichtige Eigentümlichkeiten des Diabetikers, die wesentlicher sind als die Hydrurie in seiner Kochsalzstörung liegen, und schon Socin bemerkt zu der Anschauung der genannten Autoren, „daß unter ihrer Hypothese keine Erscheinungen ungeklärt bleiben“, als nicht mehr haltbar.

Labilität des Wasserstandes des Organismus unter besonderer Labilität des Wassergehaltes des Blutes, mangelnde Regulation der molaren und Kochsalzkonzentration im Blute, Störungen des normalen Wasser- und Kochsalzwechsels zwischen Blut und Geweben, Hydrurie unter Zurückbleiben der Kochsalzausscheidung durch die Nieren, dadurch gestörte Allgemeinkonzentration des Urins, wirksame Beeinflussung der Erkrankung durch kochsalzarme Kost sind also die wesentlichen Merkmale der Stoffwechselstörungen, um die es sich beim Diabetes insipidus handelt.

2. Hypochlorämisch-hyperchlorurische Form der Erkrankung.

Aber das Bild dieser seltsamen Krankheit ist mit dem bisher Gesagten keineswegs erschöpft. Schon Finkelnburg wies auf Fälle hin, die sich anders verhielten als die eben skizzierten. Im Mittelpunkt der Abweichung stand der Chlorwechsel. „Nach stärkerer Kochsalzdarreichung stieg das Kochsalz prozentual wie beim „Normalen“ an. Eine Kochsalzausscheidung von 0,7—1,13% und absolute Kochsalzausscheidung von 34 g folgte der peroralen Kochsalzextrazulage von 25 g. Dies war der Fall bei einem Diabetes insipidus zerebraler Genese.

Nach Finkelnburg griff Lichtwitz solche Fälle als abweichend heraus; sie verhielten sich auf Kochsalz- und Harnstoffzulage wie ein „normaler“; die Pituitrininjektion wirkte weniger stark auf die Verminderung der Wassermenge. Bemerkenswert ist die Ausschwemmung von Chlor und Stickstoff an dem Tage mit Zulage und mit Pituitrininjektion. Solche Fälle sind nicht „typische

Erkrankungen von Diabetes insipidus, sondern müssen als Polyurien unklaren Ursprungs bezeichnet werden".

Auch W. H. Veil begegnete dieser Erkrankungsform. Er deckte daran weitere wesentliche Abweichungen auf. Die Kochsalzausscheidung im Urin ist nicht nur die gewöhnliche, sondern sie kann als eine besonders reichliche erscheinen. Es besteht Neigung zur Hyperchlorurie. Kochsalzarme Kost ist demnach ganz unwirksam.

Trotz der Polyurie ist die Wasserbilanz eine stabile, gleichsam fixierte. Diese Tatsache ist beweisbar im Durstversuch. Den enormen Gewichtsverlusten im Durstversuch der hyperchlorämischen Fälle steht das völlige Fehlen eines Gewichtsverlustes, ja sogar gelegentlich eine Körpergewichtszunahme gegenüber, und doch wirkt der Durstversuch auf diese Kranken subjektiv ebenso verheerend ein wie auf die erstbeschriebene Kategorie. Die Urinkonzentration ist dementsprechend auch eine wechselndere; um normale Verhältnisse handelt sich aber auch hier nicht.

Betrachtet man die intermediären Verhältnisse, so sieht man trotz schwerster Durstqualen die Blutkonzentration, an der Eiweißkonzentration gemessen, nur wenig verändert. Sie steigt vielleicht um 1% Eiweiß an; die exorbitanten Werte wie bei der anderen Kategorie von Fällen fehlen im Durstversuch. Es fehlt auch eine entsprechende Steigerung der Molen- und Kochsalzkonzentration im Blut. Die Werte bleiben so niedrig wie normal oder erniedrigen sich sogar während des Dürstens.

Der Durstzustand äußert sich hier also nur subjektiv in Trockenheit, viel stärker aber in nervöser Unruhe, größter Reizbarkeit und in Temperatursteigerung.

Der häufig publizierte Fall Fürst (Pribram, Winkelmann, Jaksch, Käthe-Neumark, Erich Meyer, Erich Ebstein, W. H. Veil) gehört dieser Gruppe an. Nach der Literatur entnommenen Angaben (Finkelnburg, Lichtwitz, Forschbach und Weber) kommen solche Fälle nicht ganz selten vor, wenn man als differentialdiagnostisch maßgebend für sie das Erhaltensein ihrer Kochsalzeliminationskraft ansehen darf. Bei weitem zahlreicher sind aber die Fälle vom hyperchlorämisch-hyperchlorurischen Typ.

Wenn neuerdings J. Bauer und B. Aschner etwas geringschätzig von der neuen Einteilung sprechen, die nach ihnen auf Grund von 4 Fällen getroffen sei, so müssen sie doch auf die Literatur hingewiesen werden. Ihr eigener — einziger — Fall, an dem sie die hier auseinandergesetzten Fragen zu lösen versuchen, ist ein Prototyp des hyperchlorämischen Diabetes insipidus. Wenn sie aus dem unterschwelligen aber ff labilen Wert des Gefrierpunktes, den sie nur gelegentlich eines Versuches untersuchten, eine Sonderstellung ihres Falles ableiten wollen, so liegt es für den Leser der Abhandlung viel näher, den Gefrierpunktswert, der völlig außer der Reihe fällt, als einen Bestimmungsfehler zu deuten. Die Gegensätzlichkeit der beiden Erscheinungsformen des Diabetes insipidus ist, daran muß im Gegensatz zu Bauer und Aschner festgehalten werden, eine fundamentale. Sie ist gewiß so bedeutsam als die der beiden Diabetes-mellitus-Formen, des renalen und des gewöhnlichen hyperglykämischen Diabetes mellitus.

3. Fieberwirkung beim Diabetes insipidus.

Bedeutsam und wohl beiden Formen eigentümlich ist, daß natürliches und künstliches Fieber die hervorstechenden Merkmale der Erkrankung, Hydrurie und niederes spezifisches Gewicht beseitigen (A. Weil sen., Erich Meyer, Strubell, Grote). A. Weil sen. entdeckte seinen Fall von Diabetes insipidus hereditarius, der der Ausgangspunkt der Erforschung einer ganzen Familie von 220 Mitgliedern mit 35 Erkrankungen an Diabetes insipidus während fünf Generationen wurde, in der Rekonvaleszenz des Typhus; während des Typhus selbst waren keinerlei Symptome auffällig gewesen; er machte damit in einer Zeit, als der Diabetes insipidus im wesentlichen noch Nurproblem war, bereits eine der bedeutungsvollsten Entdeckungen, die darauf hinwies, daß die Störung über eine bloße Nierenstörung hinausreicht.

Es wäre wünschenswert, über den Stoffaustausch des Diabetes insipidus im Fieber Kenntnisse zu erhalten, da der Rückgang und das Wiedereinsetzen der Störung des Diabetes insipidus ohne Frage wesentliche Schlüsse zulassen dürften. Bisher liegen nach dieser Richtung keine Beobachtungen vor. Wir verdanken nur vereinzelte Untersuchungen am Urin der Kranken im Fieber Leschke. Leschke gibt an, daß das Wasser vermindert ausgeschieden, Stickstoff gut konzentriert werde und die Kochsalzprozentualität im wesentlichen normal sei. Auf diesen letzteren Punkt kommt aber so viel an, daß nur ungefähre Angaben unsere Wünsche nach dieser Richtung nicht befriedigen können.

4. Hypophysenhinterlappenextraktwirkung auf den Diabetes insipidus.

Ähnlich der Fieberwirkung auf den Diabetes insipidus verhält sich, wie zuerst van den Velden zeigte, die subkutane Einverleibung von Hypophysenhinterlappenextrakt, und zwar nach Leschke einer Fraktion II des Extrakts, die ein im Wasser leicht lösliches pikrinsaures und ein schwerlösliches schwefelsaures Salz bildet, von Polypeptidcharakter und optischer Aktivität $\alpha D = -27{,}17^0$ ist. Die Hypophysenextrakte wirken mit Sicherheit und großer Intensität nur auf die Fälle vom hyperchlorämisch-hypochlorurischem Typus (W. H. Veil, Lichtwitz). Ihre Wirksamkeit erstreckt sich hierbei, worauf Lichtwitz zum erstenmal hingewiesen hat, auf eine Hemmung der Wasserausscheidung, nicht aber auf eine Förderung der Chlorausscheidung. So kommt es, daß die krankhafte Störung des Chlorstoffwechsels, wie sie der Diabetes insipidus hyperchloraemicus darstellt, bestehen bleibt, während die in die Augen fallende Störung der „Wasserharnruhr" verschwindet.

Auch am Normalen bewirken die genannten Extrakte eine Nierensperre. Beim Diabetes-insipidus-Kranken sind wir aber in der Lage, ganz besondere Merkmale ihrer Wirksamkeit zu beobachten. Trotzdem es an Arbeiten über die Hypophysenextraktwirkung nicht fehlt (Römer, Eisner, Bab, Garnier und Schulmann u. a.), so sind diese nur ausnahmsweise (W. H. Veil) hervorgehoben worden.

Der Grund dafür scheint auf der rein laboratoriumsmäßigen Aufstellung der Versuche und einer Vernachlässigung der klinischen, d. h. der direkten

Beobachtung der Versuchsobjekte zu beruhen. Wichtig muß vor allem der Durst- und Hypophysenextraktversuch des Patienten Eyders von W. H. Veil erscheinen. Er ergibt, daß bei völlig gleichbleibender Wasserzufuhr ohne und unter Hypophysenextraktwirkung eine völlige Umwälzung im inneren Wasserwechsel vor sich geht, die durch die Annahme nur einer Nierensperre als Hypophysenextraktwirkung keineswegs erklärlich wäre. Innerhalb der vier letzten Nachtstunden am 7. 7. 16 (s. Tabelle 24) bringen die Nieren des Eyder 320 ccm Urin heraus von spezifischem Gewicht 1013, Δ 0,76, NaCl 0,5%. Der Patient ist am Morgen dieses Tages verlechzt, liegt mit klebrigem Munde, völlig unfähig eine Speise zu schlucken und mit heißen Händen im Bett. Der Wasserverlust durch die Nieren ist also ein relativ geringfügiger im Verhältnis zu den schweren Symptomen der Verdurstung, die der Patient bietet. Sein Wasserhaushalt verhält sich wie der des Hochfiebernden. Nun wird ihm bei gleichbleibender, genau gleich eingeteilter Wasserzufuhr Hypophysenhinterlappen (3 mal 0,5 ccm pro 24 Stunden gleichmäßig verteilt) gereicht. Die Folge ist bei einer doch nur etwa 75%igen nierensperrenden Wirkung ein augenblickliches Sistieren der Verdurstung dadurch, daß die das Gefühl der Trockenheit vermittelnden Schleimhäute des Mundes normal feucht werden, gleich als seien große Flüssigkeitsmengen konsumiert und festgehalten worden. Der Verzehr selbst trockener Speisen gelingt wie vom Normalen; das fiebrige, trockene Gefühl der Haut schwindet und macht einem normalen Zustande Platz. Diese Erscheinungen sind nicht auf den Rückgang der Wasserausscheidung im Urin zurückzuführen, der doch wenig nennenswert war. Auch wenn wir auf den Wassergehalt des Blutes achten, so ist gerade in dem erwähnten Fall der Einfluß zwar deutlich vorhanden und drückt sich in einer Verdünnung des Blutes von ca. 8 auf 7% Eiweiß aus. Das Wesentliche zeigt sich in der Wasserbilanz, die viel stärker positiv ist, als dies nach der Urinausscheidung sowie der Wasserretention im Blute zu erwarten war. Sie beträgt im Verlauf der nächsten 48 Stunden **3,360 kg**. Das endokrine Produkt des Hypophysenextraktes wirkt also sofort auf die Wasseranreicherung der Gewebe. Diese ist viel umfangreicher als der Urinverminderung entspricht. Folgen wir dem Versuche weiter, so zeigt sich, daß mehr und mehr das Blut sich stärker verdünnt, der Eiweißgehalt bis auf fast hydrämische Werte (etwas über 6%) abfällt. Trotz weitergehender Hypophysenmedikation entledigt sich der Organismus plötzlich seines ihm ungewohnten Wasserüberschusses, und das Spiel beginnt von vorn. Die Vorstellung der nierensperrenden Wirkung des Hypophysins reicht zur Erklärung dieser Tatsachen nicht aus. Sein schlagartiger Eintritt auf den gesamten Wasserwechsel läßt am ersten an eine nervöse Wirkung denken, die von einem Zentralorgan aus die Regelung des Gesamtwasserhaushalts beeinflußt, einschließlich der Wasserbindungsfähigkeit der Plasmakolloide der Zellen.

Wenn von einer Anzahl von Untersuchern (Oehme, J. Bauer und B. Aschner u. a.) die renale Wirkung der Hypophysenpräparate in den Vordergrund gerückt und mit Versuchsanordnungen, die im Vergleich zu der klinischen Beobachtung recht primitiv anmuten, Gegenargumente gegen die Beobachtung der klinischen Medizin in wenigsagenden Tierexperimenten gesucht werden, so muß auf die Schätze hingewiesen werden, die wir in der klinischen Medizin für diese Fragen besitzen, und die durch Tierexperimente niemals imitiert werden können.

Tabelle 24.

Wirkung des Hypophysenextraktes auf den inneren Wasseraustausch beim Diabetes insipidus (nach W. H. Veil).

Datum 1916	Körpergewicht	Wasser- und NaCl-Zufuhr	Urin: Menge	Urin: Spez. Gew.	Urin: Δ	Urin: NaCl %	Urin: NaCl g	Urin: N %	Urin: N g	Blut: Serum-Eiweiß	Blut: Serum-NaCl	Blut: Serum-Rest-N	Blut: δ	Bemerkungen
6. VII.	66,940													
$9^{h}00'$	—	ca. 1400	420	1005	0,57	0,327	1,37	—	—	8,26	0,694	0,034	0,63	
$11^{h}00'$	—		450	1005	0,54	0,421	1,89	—	—	—	—	—	—	
$2^{h}00'$	—	ca. 13,0 NaCl	600	1008	0,62	0,456	2,74	—	—	—	—	—	—	
$4^{h}30'$	—		430	1006	0,6	0,374	1,61	—	—	—	—	—	—	
$8^{h}00'$	—		400	1009	0,6	0,538	2,15	—	—	8,47	0,6898	0,038	0,67	
$1^{h}30'$	—		250	1014	0,9	0,397	0,99	—	—	—	—	—	—	
$7^{h}00'$	65,1		330	1011	0,67	0,526	1,74	—	—	8,30	0,69	0,042	0,7	
			2880		0,7		12,49	0,22	6,34					Durstzustand
7. VII.	65,1									8,30	0,69	0,042	0,7	
$12^{h}30'$			600	1009	0,68	0,409	2,45	—	—	—	—	—	—	
$3^{h}30'$			400	1009	0,66	0,386	1,54	—	—	—	—	—	—	
$8^{h}00'$			450	1010	0,7	0,514	2,31	—	—	8,04	0,700	—	—	
$3^{h}30'$			500	1011	0,69	0,351	1,75	—	—	—	—	—	—	
$7^{h}00'$	64,640		320	1013	0,76	0,503	1,60	—	—	—	—	—	—	
			2270		0,70		9,65	0,33	7,5	7,93	0,6997	0,040	0,7	
8. VII.														
$7^{h}00'$	64,640	1600												
		+ ca 700	—	—	—	—	—	—	—	7,93	0,6997	0,034	0,7	3×0,5 Pituitrin
$2^{h}00'$		= ca. 2300 H_2O	300	1019	1,7	0,65	1,95	—	—	—				
$7^{h}30'$			280	1020	1,6	0,72	2,016	—	—	7,16	—	—	—	
$7^{h}00'$		+ ca. 13,0 NaCl	370	1024	1,8	0,79	2,92	—	—	6,92	0,7116	—	0,68	
			950		1,7	0,725	6,89	0,64	6,08					
9. VII.														
$7^{h}00'$	66,4	„								6,92	0,7116		0,68	„
$12^{h}00'$			250	1020	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
$6^{h}30'$			400	1020	—	—	—	—	—	6,55	0,6665	—	—	
$7^{h}00'$	68,0		450	1020	—	—	—	—	—	6,23	0,6595	—	0,62	
			1100		1,76	0,854	9,39	0,58	6,4					
10. VII.														
Tag	68,0	„	750	1010						6,23	0,6595		0,62	„
Nacht			1450	1010										
			2200		0,69	0,514	11,3	—	—					
11. VII.														
Tag	68,0	„	1200	1003						6,55	0,627	—	0,60	„
Nacht			1150	1011						7,72		—	—	
			2350		0,64	0,538	12,64	0,26	6,11					
12. VII.														
Tag	66,1	„	750	1009						7,44	0,6715		0,7	„
Nacht			400	1019						7,24	0,6654		—	
			1150		1,08	0,748	8,6	0,47	5,405					
13. VII.														
Tag	67,3	2300	550	1015						6,72	0,6217	—	—	„
Nacht		700	1150	1009						6,57	0,6693	—	—	
	68,7	ca. 3000 H_2O	1700		1,18	0,585	9,95	0,38	6,46	6,49	0,6273			

4. Pathogenese des Diabetes insipidus.

Für den Diabetes mellitus war es von jeher ganz natürlich, daß die Stoffwechselstörung im Mittelpunkt des Interesses stand, sie wurde therapeutisch angegangen, sie wurde aber auch vor allem fast ausschließlich Gegenstand der wissenschaftlichen Erforschung der Krankheit. Man kann dasselbe vom Diabetes insipidus nicht sagen. In dieser Krankheit wurde meist nicht ein Problem des Wasserwechsels gesehen, was sie tatsächlich ist, sondern immer wieder eine normale Stoffwechselerscheinung auf Grund einer problematischen Reaktionsweise der Nieren und ihrer nervösen Zentren. Diese verschiedene Einstellung den Krankheiten gegenüber ist die natürliche Folge des Standes, den das zur Erforschung zu Gebote stehende Rüstzeug besitzt. Die wissenschaftliche Bearbeitung der Stoffwechselstörung des Diabetes mellitus hängt mit dem Höchststand der physiologischen Chemie zusammen. Die Bearbeitung des Diabetes insipidus aber scheiterte daran, daß die Methoden zur Erkennung von Störungen im Wasserwechsel, zur Erforschung des Wasserwechsels, größtenteils physikalisch-chemischer Natur, noch zu wenig Allgemeingut der Medizin waren.

Für die Pathogenese der Erkrankung des Diabetes insipidus folgte daraus im Gegensatz zu der des Diabetes mellitus, daß nach den letzten Dingen gefragt wurde, ehe die nächstliegenden Fragen auch nur einigermaßen geklärt schienen. Fr. Kraus äußerte sich deshalb über den Diabetes insipidus, daß er eine Krankheit sei, die leicht zu kühnen Hypothesen Veranlassung geben könne.

Mit Folgerichtigkeit wurde in pathogenetischer Hinsicht von alters her das häufige Vorkommen der Erkrankung nach Schädeltraumen verfolgt, die nahe Beziehung zum Diabetes melitus betont (W. Ebstein) und die Erkrankung in Parallele zu der experimentellen Polyurie vom 4. Ventrikel aus (Claude Bernard, Eckhard, Kahler) gesetzt. Auch auf das häufige Vorkommen der Erkrankung bei der Lues, vor allem bei der Lues II, auf das Nebeneinander der luetischen Bulimie („Ochsenhunger"), die von A. Garnier entdeckt wurde, und nach ihr von anderen nervösen Symptomen der Lues (Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Neuralgie und sonstige neuralgiforme Schmerzen, Analgesien, Störungen der Sinnestätigkeit, Betäubung, Krampfanfällen, Kraftlosigkeit, Ohnmachten, Kältegefühl, allgemeinen oder lokalen Schweißen u. a., wurde hingewiesen (Lewin, W. H. Dickenson, Mosler, Ebstein u. a.).

Auf eine nichthypothetische, sondern rein wissenschaftliche Basis wurde die Erforschung des Diabetes insipidus zum ersten Male durch Erich Meyer gestellt. War auch die Fragestellung Erich Meyers nicht durch diesen selbst, sondern durch Talquist inauguriert, so wurde sie für Erich Meyer zum Ausgangspunkt einer Analyse der Diabetes-insipidus-Polyurie, wie wir sie vorher nicht besaßen und wie sie demgemäß grundlegend werden mußte. Zunächst ergab sich für ihn als Schlußfolgerung das Nichtkonzentrierenkönnen der Diabetes-insipidus-Niere, weiterhin dann als Ursache der Erkrankung eine funktionelle Nierenschädigung. Für die bis dahin so häufig als experimentelles Paradigma des Diabetes insipidus angesprochene Kahlersche Polyurie vom 4. Ventrikel aus wies er später zusammen mit seinem Schüler P. Jungmann ihre Nichtzugehörigkeit zu der Diabetes-insipidus-Störung mit mangelnder Chlorkonzentration nach, indem er zeigte, daß bei der Kahlerschen Polyurie die

Kochsalzkonzentration sogar prozentual in die Höhe schnellt (Salzstich).

Erich Meyer vermied es, sich auf entlegene Hypothesen einzulassen; er beobachtete und beschrieb das Wesentliche der Insipidusstörung als erster.

Durch Lichtwitz erfuhr zunächst die Hypothese eine weitere Umgrenzung mit der Feststellung der gestörten Chlorpatiarfunktion der Niere, durch W. H. Veil und Socin eine Erweiterung durch Entdeckung der extrarenalen Abweichungen im Wasser- und Kochsalzhaushalt und die enge unlösliche Verknüpfung der Nierenstörung mit diesen.

Seitab von diesen exakten Stoffwechseluntersuchungen gingen sich überstürzende ätiologische Hypothesen, die sehr rasch wechselten. Nichts zeigt so sehr die Haltlosigkeit von Hypothesen in der Medizin als diese Entwicklung, wo alles Streben auf die reine Ätiologie, nicht aber auf Pathogenese im weiten Sinn gerichtet war. Zunächst wurde die Erkrankung entsprechend den von W. Ebstein zusammengefaßten anatomischen Befunden nach Schädeltraumen und luetischen Erkrankungen des Nervensystems auf Veränderungen am Boden des 4. Ventrikels bezogen, sodann auf die Hypophyse, nachdem von Schäfer und Hering die diuretische Hypophysenwirkung, dann durch van den Velden seine Wirksamkeit beim Diabetes insipidus entdeckt worden war. Erst machte E. Frank eine Hyperfunktion der Hypophyse für die Erkrankung verantwortlich, sodann van den Velden eine Hypofunktion; endlich lenkte Aschner die Aufmerksamkeit auf den Hypothalamus und seine Bedeutung als vegetatives Zentrum auch im Wasserwechsel. Auch dieser Gedanke wurde eifrigst aufgegriffen und die Ätiologie der Erkrankung heute in einer Störung an dieser Stelle des Gehirns gesehen. Das Zentrum der Osmoregulation spielt seither eine Rolle. Die Art der Wirksamkeit eines solchen Zentrums ist der bisherigen Untersuchung auf diesem Gebiete gleichgültig gewesen (Aschner, Leschke, Bab, J. Bauer und Aschner u. a.).

Diejenigen, die der Ansicht sind, daß die Osmoregulation eine ausschließlich renale Funktion sei, die vom Zentralnervensystem aus auf dem Wege über die Nieren besorgt wird, müssen sich zweierlei sagen: Einmal wie wäre es möglich, daß die Niere, herausgelöst aus ihrem nervösen Verband und überpflanzt auf die Milz (Lobenhoffer) der Osmoregulation völlig ungestört weiter dienen könnte, zum anderen müßten sie für die Therapie des Diabetes insipidus als sicheres Mittel die Entnervung der Nieren bzw. Durchschneidung der Splanchnikusäste der Niere vorschlagen. Die der Niere vom Zentrum aus zufließenden abnormen Reize würden dadurch ausgeschaltet.

Die Stellung der Hypophysenhinterlappenextrakte in der Pathologie des Diabetes insipidus ist ein ebenso umstrittenes Gebiet wie das der Pathogenese der Erkrankung überhaupt und schließt sich eng an diese an. Bekanntermaßen hatte die Entdeckung ihrer Wirksamkeit bei den meisten Fällen des Diabetes insipidus zusammen mit der Tatsache der häufigen Auslösung der Erkrankung durch Tumoren der Hypophyse oder Hypophysengegend (Simmonds, Berblinger, Bab) die Grundlage zu der hypophyseogenen Theorie des Diabetes insipidus gelegt. W. H. Veil zeigte zuerst, daß auch beim Normalen eine entsprechende Wirkung vorliegt, sofern ein Flüssigkeitsüberschuß zugeführt wird, kam aber auf Grund der oben angeführten Beobachtung zu dem Resultat, daß es sich

nicht um eine alleinige Nierenwirkung, sondern nur um eine Allgemeinwirkung dabei handeln könne. Das Fehlen einer länger anhaltenden Wirkung, wie wir das bei anderen organischen Substitutionstherapien z. B. der Athyreosetherapie mittels Thyreoidin sehen, schien die hypophyseogene des Diabetes insipidus eher zu widerlegen.

Wäre das Hypophysin ein Mittel, das ausschließlich renal angreift, so müßte es in jedem Fall, in dem die Nieren histologisch intakt sind, angreifen. Dies ist keineswegs der Fall. Am Normalen übt es eine erkennbare, dann sehr starke Wirkung aus, wenn ein Wasserüberschuß vorhanden ist; die normale Nierentätigkeit wird dadurch nicht gesperrt. Beim Diabetes insipidus aber sind es nur in ihrer Osmoregulation in ganz bestimmter Weise gestörte Fälle, die vom hyperchlorämischen Typ, in denen ein Hypophysineffekt zu beobachten ist (außer W. H. Veil: Lichtwitz, Grote, Schiff), trotzdem histologisch in beiden Fällen die Nieren völlig gleichgeartet sind. Vorstellbar erscheint die Hypophysinwirkung ausschließlich durch ein Angreifen an einer Stelle, die einen Einfluß auf den Wasserhaushalt der Gewebe überhaupt ausübt. Auch hier wiederum scheint die Vorstellungsweise H. Schades die einzig mögliche und nur unter diesem Gesichtspunkt, daß der Wasserwechsel der Gewebe an und für sich zentral, nicht renal geregelt ist, können wir von einem osmoregulatorischen Zentrum und dessen Störung beim Diabetes insipidus sprechen. Die von J. Bauer und B. Aschner gegen diese Vorstellungen erhobenen Einwände zerfließen ins Wesenlose, sobald man versucht, sich von der Ansicht dieser Autoren eine Vorstellung zu machen. Wenn die Polyurie durch eine anormale Funktion der sezernierenden Nierenelemente selbst bedingt erscheint, so fehlt eine Hypophysenextraktwirkung; es ist dies nach Bauer der Fall beim Diabetes mellitus und bei den Schrumpfnieren. Trotzdem aber kann nach ihm der Diabetes insipidus eine primäre, renale Funktionsanomalie sein. Da es Bauer und Aschner schlechterdings „unmöglich" erscheint, für die hereditären Fälle von A. Weil einen zeitlebens bestehenden Reizzustand eines nervösen Zentrums zu supponieren, so setzen sie für diese hereditären Fälle gerade die letztere voraus. Zeitliche Begriffe vermögen biologische Hypothesen nicht zu stützen. Es ist gleichgültig, ob ein solcher Zustand 3 oder 4 Jahrzehnte oder nur über 1 Jahr beobachtet wird. Tatsache ist, daß er in allen Fällen des Diabetes insipidus ein dauernder bleibt. Niemand aber hat bisher erwiesen, daß die Störung auf einem „Reizzustand" eines nervösen Zentrums beruht. Fr. Kraus hat noch immer recht, „die Krankheit gibt leicht zu kühnen Hypothesen Veranlassung". Die kühnste von allen aber scheint doch die zu sein, in der dauernd gesteigerten Diurese eine primäre Funktionsanomalie der Nieren zu sehen, „deren Arbeitsweise auf ein anderes Niveau eingestellt ist" (Bauer und Aschner). Wo bliebe da die Möglichkeit einer Erkennung physiologischer Gesetzmäßigkeiten, wenn wir annehmen dürften, daß irgendein Organ ebensogut seine Arbeitsweise von sich aus ändern könnte, ohne daß der veränderten Arbeitsweise eine Veränderung des Organes selbst zugrunde läge. Ändert das Herz seine „Arbeitsweise", so liegen dem ganz bestimmte Veränderungen zugrunde, wobei eine veränderte Rhythmik, beispielsweise ein schnellerer oder langsamerer Schlag auf alle Fälle immer in der Natur der Dinge liegt. Daß aber eine lebende Zelle, ohne zwingenden Grund von außen her, ihren ganzen kolloid-chemischen Aufbau verleugnen könnte, wie wir das

von der Nierenzelle annehmen müßten, wenn sie beim normalen Aufbau des gesamten Organismus plötzlich hemmungs- und sinnlos Wasser abgäbe, einer solchen Theorie fehlt es an Überzeugungskraft, weil sie einer biologischen Denkweise nicht Rechnung trägt.

Weder eine Hypophysenstörung, noch ein zentrogenes Betroffensein des renalen Nervensystems allein, noch aber eine veränderte Arbeitsweise der Niere kann einen Diabetes insipidus bedingen, der Wasserhaushalt als Ganzes, die normale Regulation, die nicht nur renal bedingt ist, sondern deren Stützen im gesamten Bindegewebs- und Vasomotorenapparat liegen, ist gestört. Als Ort der Störung ist eine die Gesamtheit der Regulationen beeinflussende Stelle im Körper anzusehen. Nach allen experimentellen Untersuchungen spielt die hauptsächlichste Rolle hierfür das vegetative Zentrum im Bereich des 3. und 4. Ventrikels.

c) Die Polyurie beim Diabetes mellitus.

„Starke Glykosurie geht fast immer mit Polyurie einher, umgekehrt verschwindet aber meist die glykosurische Harnflut wieder mit dem Zucker. Es besteht also ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen Glykosurie und Polyurie.“ Diese allgemein bekannten Tatsachen, wie sie von S. Weber und O. Groß ausgesprochen werden, erweisen in einem gewissen Umfange ihre Gültigkeit in der klinischen Medizin; aber doch wäre es falsch, dieses Abhängigkeitsverhältnis als unumstößliches Gesetz anzusehen. Es gilt, soweit die physikalisch-chemischen Bedingungen allein maßgebend sind. Diese sind damit gegeben, daß zur Ausscheidung von Glykose eine bestimmte Menge Lösungswasser erforderlich ist. 500 g Dextrose in 4 l wäßriger Lösung geben nach S. Weber und O. Groß eine osmotische Harnkonzentration von $\Delta = -1{,}4^{0}$ C. Dies heißt, daß bei der gewöhnlichen Konzentrierfähigkeit der Nieren, wenn größere Zuckermengen im Blute kreisen, diese aufs äußerste angespannt wird, die Elimination des Zuckers dementsprechend mit Elimination größerer Wassermengen verknüpft sein muß, sobald sie die Konzentrierfähigkeit der Niere stärker in Anspruch nimmt. Soweit besteht Klarheit in dem ganzen Verhältnis.

Klinisch aber wie experimentell tauchen Probleme auf, zu deren Lösung uns diese einfachen Proportionen nicht kommen lassen.

Zunächst ist es nicht einfach verständlich, warum der Wassergehalt des Diabetikerblutes nicht regelmäßig vermehrt ist, ja warum er sogar vermindert sein kann. Angesichts der oft beträchtlichen Hyperglykämie, die bis aufs 4fache der Norm gesteigert sein kann, wäre an und für sich zu erwarten, daß auch hier mehr Lösungswasser vorhanden sein müßte. In der Tat kommt es beim schweren Diabetes regelmäßig zu einer Steigerung des normalen osmotischen Drucks im Blute, so wie wir sie bei der Urämie oder beim Diabetes insipidus beobachten. Die Polyurie des Diabetikers erfolgt also wie beim Diabetes insipidus nicht aus einer hydrämischen Plethora des Blutes heraus, sondern als zwangsweises, durch physikalisch-chemische Momente bedingtes Mitgehen von Wasser aus dem Blut, das bei ungenügender Wasserzufuhr zur Eindickung des Blutes führt, zum Austrocknen der Gewebe, immer aber zu Durstgefühl, auf Grund der Reizung des Zentrums der osmotischen Regulationen im Gehirn.

Die Hyperglykämie ist bekanntlich eine der häufigsten Ursachen der Glykosurie; aber, trotzdem sie selbst nicht zu einer Plethora führt, bedingt sie auch

in den Fällen, in denen sie eine Glykosurie nicht zur Folge hat, häufig Polyurie, sofern sie nur erheblichen Grades ist. So beobachten wir immer Fälle von Diabetes mellitus, die trotz Entzuckerung, d. h. Beseitigung der Elimination der Glykose durch den Harn, erhebliche Polyurie beibehielten. Ein solches Verhalten demonstriert die beifolgende Abb. 13; sie zeigt unverändert große Harnmengen bei gleichzeitiger Glykosurie und nach Beseitigung derselben, trotzdem sogar die Blutzuckerwerte nach der Entzuckerung von 0,42 auf 0,25 $^0/_0$ und darunter abfielen.

Andererseits studierte O. Loewi die diuretische Wirkung des Phlorhizins, von dem bekannt war, daß sie gleichzeitig mit der durch Phlorhizin bewirkten Glykosurie eintritt, und stellte folgendes fest: Das „Phlorhizin" ist kein direktes Diuretikum, die Diurese kommt vielmehr durch eine indirekte Wirkung des Phlorhizins, und zwar folgendermaßen zustande: Der durch das Phlorhizin

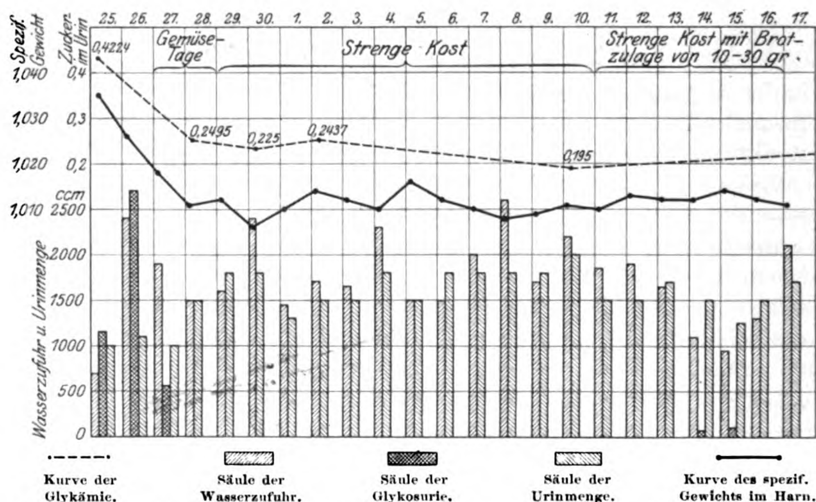


Abb. 13. Hyperglykämischer Diabetes mellitus, auch nach der Entzuckerung noch ausgesprochene Polyurie.

in den Epithelien freigemachte und ins Kanälchenlumen sezernierte Zucker hält vermöge seines Wasseranziehungsvermögens und seiner schweren Resorbierbarkeit das in normaler Menge durch den Glomerulus filtrierte Wasser im Kanälchen fest und hindert es an der Rückresorption". — Wie man auch zur Theorie der Rückresorption stehen mag, es geht aus den Experimenten Loewis hervor, daß der infolge Nierenvergiftung durch Phlorhizin in den Harn ausgetretene Zucker ebenfalls mit Polyurie vergesellschaftet ist, trotzdem keine Hyperglykämie besteht.

Man sollte danach erwarten, daß Zuckerausscheidung auch am Menschen mit Polyurie einhergehen müsse. Dies ist aber keineswegs der Fall. Vielmehr lassen gewisse leichtere Diabetesformen, Formen sowohl des hyperglykämischen Diabetes als des Diabetes renalis s. innocenz (E. Frank, E. Frank und Nothmann, O. J. Wynhausen und M. Elzas, Faber und Norgaard, Lepine, v. Noorden), die Polyurie vermissen. Hierbei können die Blutzuckerwerte um 0,16—0,18 oder auf normalen Werten (0,08—0,12) liegen. Das Ausbleiben der Polyurie in solchen Fällen im Gegensatz zu der glykosurischen Phlorhizinpolyurie wird erklärlich

aus der Fähigkeit der Zellen, vor allem der Nierenzellen, ökonomisch mit ihrem Wasservorrat umzugehen. Sicherlich ist in dieser Beziehung das Protoplasma nicht gleichwertig.

Auch die diätetischen Momente spielen gelegentlich in diese Verhältnisse mit herein. Bekanntermaßen kommt es unter Darreichung von Hafer, Natrium bicarbonicum usw. zu Wasserretention. Diese kann so ausschlaggebend sein, daß die Erscheinung der Polyurie dadurch zurückgedrängt wird.

Abgesehen von alledem ist hier die Beziehung zu den Störungen nervöser Gehirnzentren mitzubedenken, die uns vom Experiment bekannt sind (Claude Bernard, Kahler, Eckhard, Jungmann); besonders wichtig sind die Kaninchenversuche Jungmanns; er stellte fest, daß der Claude Bernardsche Zuckerstich zugleich ein Chlor- und Wasserstich ist; er verfolgte nun die Beziehungen der Zucker- zu der Chlor- und zur Wasserausscheidung und fand, daß die Wasser- und Chlorausscheidung über Splanchnikusfasern verläuft, die zur Niere ziehen und von denjenigen getrennt sind, die zur Leber führen. Durchschnitt er den Splanchnikus unterhalb der Leberabzweigung, oberhalb der Nierenäste, so fehlte die Polyurie, während die Glykosurie isoliert bestand. Hieraus geht also hervor, daß, beim Kaninchen wenigstens, in dem Nebeneinander von Glykosurie und Polyurie kein direkter Zusammenhang besteht, sondern daß der Zusammenhang indirekt ist und über eine Reizung eng beieinander verlaufender sympathischer Nervenbahnen geht. Diese Befunde sind ohne Frage sehr bedeutsam. Die Beobachtung des menschlichen Diabetikers vernachlässigt im allgemeinen den mineralischen Stoffwechsel unter Würdigung des Kohlehydratstoffwechsels. Wir wären sonst über diese Zusammenhänge, die uns Jungmann am Tierexperiment gezeigt hat, wahrscheinlich schon jetzt auch klinisch eingehender orientiert. Rein praktisch ist die Frage ohne wesentliche Bedeutung, aber pathologisch-physiologisch ist sie nicht ganz unwichtig. Daß eine dem Diabetes insipidus ähnliche Störung auch beim echten Diabetes mellitus vorliegen kann und die Polyurie bedingt, zeigte W. H. Veil an einem mittelschweren Fall von Diabetes mellitus in der zuckerfreien Periode. Ohne Glykosurie war hier bei geringfügiger Hyperglykämie und Hypochlorämie mäßige Polyurie und ausgesprochene Hyposthenurie (ohne Nierenerkrankung) vorhanden, das spezifische Gewicht dauernd unter 1010, die Kochsalzausscheidung stark subnormal (im Vergleich mit gleich ernährten Kontrollpersonen), während bei der darauffolgenden glykosurischen Periode die Kochsalzausscheidung plötzlich überschießend wurde, ohne daß die Polyurie zunahm. Gerade dieser Fall zeigt schlagend wie die Jungmannschen Kaninchenversuche, daß nicht nur klar erkennbare physikalisch-chemische Gesetze diese Beziehung beherrschen, sondern gleichzeitig nervöse, zentrogene Einflüsse.

d) Passagere Polyurien nervöser Genese.

Verschiedenartigste Zustände funktioneller oder organisch nervöser Art gehen mit plötzlich einsetzender mehr weniger rasch vorübergehender Polyurie einher. Allbekannt ist die Polyurie bei der Migräne, bei der Epilepsie. Im übrigen ist darüber viel weniger berichtet, als dem klinischen Beobachter zur Anschauung kommt. Daß seltsamerweise hier ein Gebiet noch gänzlich offen liegt, ist die Folge der Abwanderung der klinischen Beobachtung vom Krankenbett ins Laboratorium und in andere Untersuchungsräume. Als

Beispiele, die die Zusammenhänge beleuchten, in denen solche passagere Polyurien stehen, seien die folgenden erwähnt:

Ein 64jähriger Herr, bei dem Jahrzehnte zurückliegend eine luetische Infektion stattgefunden hatte und bei positiver Wassermannscher Reaktion die Zeichen einer Lues cerebrospinalis vorhanden waren, erkrankte im Dezember 1920 in ziemlich gedrängtem Zeitraum unter schlechtem Appetit, morgendlichem Übelsein und dem Gefühl schnellerer Herztätigkeit, zugleich etwas vermehrtem Harndrang und etwas vermehrter Urinmenge; der Urin war zugleich auch dünner. Die schnelle Herztätigkeit nahm noch zu; im Frühjahr 1921 traten mehrmals Anfälle exorbitanter vom Arzt beobachteter paroxysmaler Tachykardie von mehrstündiger Dauer auf. Diese Anfälle erfolgten unter dem Gefühl des eingeschraubten Kopfes. Der Arzt, ein bekannter Internist, zählte bis zu 280 Pulsen am Herzen. Zugleich wurde die an und für sich bestehende Polyurie besonders heftig. Nach dem Anfall blieb die Herzaktion auf 120—140 stehen, es bestand außerdem Achylia gastrica.

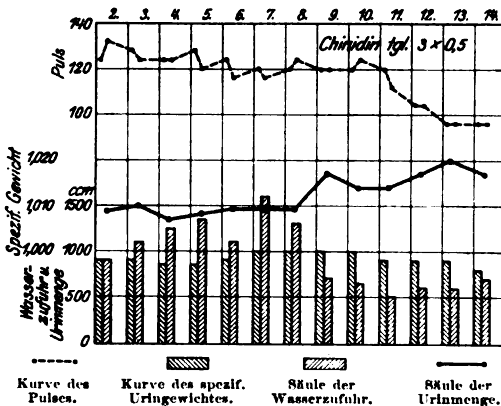


Abb. 14. Parallelismus von tachysystolischer Tachykardie (280 Vorhofspulse) und Polyurie durch Chinidin beseitigt.

Die beigegebene Kurve zeigt die der Tachykardie parallellaufende hyposthenurische Polyurie. Chininmedikation setzte Herzaktion und Polyurie herab. Das spezifische Gewicht des Harns erhob sich zu normalen Werten.

Die elektrokardiographische Untersuchung des Patienten ergab Vorhofstachysystolie mit 280 Vorhofs- und 140 Kammerpulsen. Nebeneinander bestanden hier also vegetativ-nervöse Symptome im Reich des Magendarmtraktus (Achylie), des Herzens (Tachykardie) und der Harnabscheidung. Digitalisbehandlung auch mit größten Dosen (10 g in 3 Wochen) war ohne Erfolg, während Chinidin die Tachykardie und hyposthenurische Polyurie beseitigte. Das Körpergewicht des Kranken blieb in dieser Zeit so gut wie stationär, nahm unter der Chininbehandlung um 500 g (von 57,5 auf 58) zu. Daß die Polyurie das Zeichen einer Ausschwemmung gewesen wäre, ist damit hinfällig. Sie bestand vor der Chinidindarreichung vom Beginn des Leidens an dauernd.

Man muß annehmen, daß in diesem Falle eine zentrale Störung die Polyurie direkt auslöste. Bei primärem Sitz einer Störung am Herzen ist diese durch zentripetalen Reiz eines zentralen Zentrums und Überleitung auf ein anderes Nervenausbreitungsgebiet zu erklären.

Ein zweites Beispiel ist die Tachysystolie mit Überleitungsstörung vom selben Verhältnis 1 : 2 im Falle eines 59jährigen Herrn, die im unmittelbaren Anschluß an ein schweres abdominales Trauma (Pfortaderthrombose) entstanden war. Über den Beginn des Leidens hat bereits Hoffmeister berichtet. Auch hier handelte es sich um eine monatelang anhaltende Polyurie,

die noch gesteigert wurde, als das Herz anfallsweise im Rhythmus des Vorhofs schlug.

Die den beiden erwähnten Fällen eigene Abhängigkeit der Polyurie von einer anfallsweise noch erheblich verstärkten Rhythmusstörung macht die Vermutung des Zustandekommens der Polyurie auf dem beschriebenen Wege wahrscheinlicher, als etwa die einer gemeinsamen zentral-nervösen Auslösung beider Störungen, der kardialen wie der im Wasserhaushalt.

Die beiden geschilderten Fälle wurden unter dem Gesichtspunkt ihres kardialen Interesses von v. Kapff publiziert.

Apoplexien, wenn sie irgendwelche Veränderungen am 4. Ventrikel (z. B. durch Ventrikeldurchbruch) verursachen, vermögen Polyurien hervorzurufen. Ebenso beobachten wir sie beim Ausbruch zerebraler Krisen mit oder ohne Bewußtseinsverlust bei der Hypertonie, so bei der Volhardschen Pseudourämie (W. H. Veil) (s. Tabelle 29).

Zu den zerebralen Krisen bei der Hypertonie gehört auch das Asthma „renale“ von Romberg, kardiale Hochspannungsdyspnoe von Pal, benannt, mit dem sich neuerdings Hermann Straub beschäftigte. In einem von mir seit längerem beobachteten Falle sah ich derartige Anfälle von plötzlich auftretender, stark an Asthma cardiale erinnernder Atemnot regelmäßig mit starker Polyurie einhergehen. Der Typus war dabei völlig derselbe wie bei den apoplektischen Polyurien und der von Jungmann und Erich Meyer im Tierversuch beobachteten Hydrurie, ein hyperchlorurischer; während sonst die Kochsalzausscheidung der Patientin mit einer Urinmenge von 700 bei 0,4—0,6%₀ lag, betrug sie im Anschluß an den Anfall mit einer Polyurie von 1800—2000 0,78%₀. Der letzte derartige, bei der Patientin von mir beobachtete Anfall schloß sich bemerkenswerterweise unmittelbar (3 Min.) an die intravenöse Applikation von ½ mg Strophanthin an; zugleich setzte eine Tachykardie von 140 Pulsen ein. Während der asthmatische Anfall in 20 Min. bis ½ Stunde abklang, hielt die Polyurie etwa 12 Stunden an.

e) Polyurie bei Erkrankungen der Niere.

Es soll hierunter die Rede von der Polyurie bei Nierenerkrankungen mit Ausschluß der bei Entwässerung des Körpers auftretenden Polyurie sein. Sehr richtig hebt Volhard hervor (S. 1587 des Handbuchs), daß es sich bei dieser Polyurie nicht um eine Polyurie mit vermehrtem exogenem Wasserangebot, sondern um eine Zwangspolyurie handelt; „sie bedeutet die Heranziehung der Reserven der wäßrigen Sekretion für die Ausscheidung der festen Substanzen, wenn die normale Sicherung der Konzentration nicht genügt, um alle harnfälligen Stoffe sofort aus dem Blut zu fangen und in „fester Form“ in den Epithelien zu speichern.“

Wenn weiterhin Volhard sagt, daß in der kompensatorischen Polyurie der Nierenkranken nicht ein pathologischer, sondern ein physiologischer Vorgang zu sehen ist, so muß diese Auffassung jedenfalls an die Spitze dieser Beobachtungen gestellt werden. Das normale, d. h. nicht entzündete, nicht degenerierte Nierengewebe arbeitet polyurisch, sobald es dem Gesamtkörper

gegenüber an Ausdehnung stark unterproportional ist. Dies beweisen im Tierexperiment die Beobachtungen de Paolis, Tuffiers, Bradfords und Päßlers und Heineckes; sukzessive keilförmige Exzisionen aus beiden Nieren blieben für die Funktion der Nieren weitgehend gleichgültig, bis bei bestimmtem Grade der Reduktion des Gewebes Polyurie einsetzte. Dasselbe beweisen auch die Beobachtungen, die W. H. Veil bei den Zysten-Nierenkranken machte; von einem bestimmten Grade der Erkrankung an trat Polyurie auf. Keineswegs muß hierbei die Polyurie ein Dauerzustand sein, sondern sie setzt ein, sobald die an die Nieren gestellten Ansprüche größer werden. Sie kann also bei Kochsalz und stickstoffarmer Kost noch fehlen, während sie bei kochsalz- und stickstoffreicher Kost in die Erscheinung tritt (Tabelle 25).

Tabelle 25.

Abhängigkeit der Harnmenge vom Kochsalz- und Stickstoffgehalt der Nahrung bei Einschränkung (nicht aber entzündlicher oder degenerativer Veränderung) des spezifischen Nierengewebes (Zystenniere).

Datum	Diät	Flüssigkeitszufuhr	Urinmenge	Spez. Gewicht	△	NaCl		N		Bemerkungen
						%	g	%	g	
21. V.	3 g NaCl, 52 g Eiweiß=8 g N	2000	1600	1010	0,58	0,23	3,68	0,54	8,64	
22.	2000Kalorien	2000	1500	1010	0,56	0,21	3,15	0,48	7,2	
23.	„	2500	1500	1010	0,59	0,29	4,31	0,51	7,65	+10 g NaCl
24.	„	2000	1500	1012	0,75	0,44	6,6	0,57	8,55	
25.	„	2000	1550	1011	0,7	0,32	4,96	0,58	8,99	
26.	„	2000	1550	1012	0,7	0,33	5,1	0,56	8,68	
27.	„	2000	1500	1010	0,85	0,26	3,9	0,64	9,6	+20 g+Ur =9,3 N
28.	„	2000	1500	1010	0,79	0,2	3,0	0,8	12,0	
29.	„	2000	1650	1008	0,75	0,23	3,7	0,72	11,88	
30.	„	2250	1500	1010	0,73	0,2	3,0	0,67	10,05	
31.	„	2000	1500	1010	0,67	0,25	3,88	0,64	9,92	
1. VI.	„	2000	1550	1010	0,61	0,19	2,95	0,63	9,77	
2.	„	2000	1500	1010	0,62	0,16	2,40	0,56	8,4	
3.	100 g Eiweiß =16 g N, 15,5 NaCl	2500	1800	1012	0,73	0,29	5,22	0,68	12,24	
4.	„	2250	1600	1012	0,84	0,59	9,44	0,55	8,8	
5.	„	2500	2700	1011	0,8	0,55	14,85	0,6	16,2	
6.	„	2500	2800	1011	0,78	0,6	16,8	0,58	16,24	
7.	„	2500	2900	1011	0,78	0,57	16,53	0,57	16,53	
8.	„	2500	2500 .	1011	0,85	0,61	15,25	0,59	14,75	
9.	„	2500	2400	1010	0,85	0,66	15,84	0,6	14,4	
10.	„	2500	2100	1011	0,9	0,42	8,82	0,95	19,95	+100 Bries =5 g N
11.	„	2500	2400	1012	0,86	0,46	10,58	0,78	18,72	
12.	„	2500	2300	1010	0,85	0,7	16,1	0,72	16,56	
		2500	Urin in Portionen	nicht über 1011	0,8	0,6				

Tabelle 26.

Einfluß des Kochsalzgehaltes der Nahrung bei Einschränkung des Nierengewebes (Zystennieren) auf die Harnmenge.

Datum	Körpergew.	Diät	Flüssigkeitszufuhr	Urinmenge	Spez. Gewicht	△	NaCl %	NaCl g	N %	N g
16. VII.	53,8	Milchbrei Diät (5 g NaCl)	2100	1400	1009	0,8	0,18	2,52	0,84	11,76
17. VII.	54,9	„ + 10 g NaCl	1900	1200	1009	0,68	0,2	2,8	0,6	7,2
18. VII.	55,0	„ extra	2200	1600	1010	0,86	0,51	8,16	0,55	8,8
19. VII.	56,0	„	2450	**2600**	1009	0,67	0,36	9,36	0,33	8,58
20. VII.	56,2	„	2450	**2400**	1009	0,66	0,3	7,2	0,35	8,40
21. VII.	56,0	„	2250	**2000**	1008	0,6	0,33	6,6	0,45	9,00
22. VII.	56,0	„	2250	1400	1009	0,76	0,42	5,88	0,55	7,7
23. VII.	56,2	„	2300	1500	1009	0,73	0,38	5,7	0,6	9,00

Wie stark hierbei speziell der Einfluß des Kochsalzes ist, zeigt Tabelle 26.

Daß dieselben Verhältnisse aber auch für den Stickstoff gelten, ist durch Experimente von Lamy, Mayer und Rathery dargetan. Von einem bestimmten Stickstoffgehalt der Nahrung an, den Ambard auf 5 g Harnstoff pro Kilogramm Hund angibt, beginnt der Urin sich nicht mehr zu konzentrieren, sondern zu verdünnen. Es ist anzunehmen, daß ähnliche Verhältnisse, die hier für die in normalem Verhältnis zum Körper stehende Niere bestimmt sind, auch für abnorm verkleinerte Nieren gelten.

Wir müssen uns der Tatsache, daß die polyurische Reaktion der Niere der Ausdruck nicht der Krankheit, sondern einer Einschränkung an Parenchym ist, immer in erster Linie bewußt sein, denn hieraus ergibt sich, was die Polyurie Nierenkranker zu bedeuten hat. Die Art ihres Zustandekommens bleibt uns trotzdem eine offene Frage. Wir wissen nur, daß ein bestimmtes Verhältnis zwischen der Menge an Nierengewebe und ihrer Funktion, die Körperschlacken mit mehr weniger viel Wasser auszuscheiden, besteht.

Zunächst ist mit der Störung keine weitere verbunden; das spezifische Gewicht ist naturgemäß herabgesetzt, aber nach unten richtet es sich noch ganz nach der Menge auszuscheidender Körper. Liegt dafür kein Bedarf vor, handelt es sich nur um die Ausscheidung von Wasser, so vermögen die Nieren dieses in einer Verdünnung herauszubringen wie der Normale auch. Ihre Dilutionsfähigkeit ist also zunächst völlig erhalten. Nur die Schnelligkeit, mit der sie im Falle eines Wasserversuchs der Aufgabe gerecht werden, läßt gegenüber der Norm zu wünschen übrig.

Bedeutsam ist es, daß in Fällen von Schrumpfnieren, die zu der Gruppe der genuinen, der jugendlichen Arteriolosklerose bzw. der essentiellen Hypertonie gehören, polyurische Perioden mit solchen von Normalurie auch unabhängig von der Kostform abwechseln können, ohne daß irgendeine andere Komplikation dabei mitspielt. Hier ist in erster Linie an eine direkt zentrale Beeinflussung der Polyurie zu denken. Dann aber ist auch zu erwägen, ob nicht im Sinne der Befürworter des Begriffs der essentiellen Hypertonie vom Vasomotorenzentrum

aus das zur Sekretion in Betracht kommende Nierenparenchym durch leichtgradige Ischämie größerer Partien quasi eingeschränkt wird und infolgedessen polyurisch reagiert, unter anderen Verhältnissen aber über ein größeres Bereich von tätigendem Gewebe verfügt. Ein solcher Wechsel von polyurischen und normalen Perioden ist in der Tat zu Beginn der Störung charakteristisch. Sobald Retentionsstörungen mitspielen, scheiden sie aus.

Im großen ganzen ist der Hypertoniker, wofern er nicht dauernd polyurisch ist, zu passageren Polyurien prädisponiert, und es spricht nicht für die Richtigkeit der landläufigen Auffassung von dem schlechten Ausfall des Wasserversuchs solcher Patienten, wenn sie auf irgendeinen zerebralen Reiz (Insult) hin mit der Ausscheidung großer Wasserquanten antworten, während sie diese im Wasserwechsel nicht bewältigen zu können scheinen.

Wie kompliziert aber die Genese der „renal bedingten" Polyurie noch weiterhin ist, zeigt die Wirkung der Abflußerschwerung des Urins durch Störung in den abführenden Harnwegen. Der höhere Druck, unter dem die Nierenarbeit bei Prostatahypertrophie, bei auf die Blase drückenden Tumoren, Myomen oder auch nur bei Schwellung der Schleimhäute, Pyelitis, von der Peripherie aus steht, genügt, um die Harnsekretion fundamental zu ändern und die sonst normale Niere in ein Organ zu verwandeln, das funktionell einem Organ mit verkleinerter Oberfläche entspricht (Albarran, Pfaundler, W. H. Veil, v. Monakow u. a.). In vielen einschlägigen Fällen wurde auf Grund der besonders hochgradigen Polyurie Diabetes insipidus angenommen.

Schlayer wollte in der Polyurie ein Zeichen von Überempfindlichkeit der geschädigten Gefäße in der Niere sehen, da sie im Tierexperiment die erste Reaktion auf die Vergiftung des Tieres darstellten. Auf die Beweisführung mittels seiner Milchzuckerversuche usw. soll hier nicht eingegangen werden.

Ich möchte für die Polyurie bei Nierenveränderungen an die erste Stelle den physikalisch-chemischen Faktor setzen, welche Nierenveränderung ihr auch immer zugrunde liegt (Einschränkung des Parenchyms, Schrumpfung oder pyelogene Kompression), an die zweite Stelle den zentralen Einfluß, der entweder zentripetal ausgelöst wird, oder der ganzen Störung zugrunde liegt, wie nach der Ansicht so mancher Forscher auch der Hypertonie. Insbesondere bei der pyelogenen Form der Polyurie, die der Diabetes-insipidus-Polyurie zweifellos am ähnlichsten ist, könnte an einer Reizung nervöser Elemente der feinsten Kanälchen durch die Kompression und zentripetale Leitung nach dem osmoregulatorischen Zentrum gedacht werden.

Physikalisch-chemisch ist mit der Verkleinerung der sezernierenden Fläche der Niere ihre mangelhafte Fähigkeit, Kochsalz zur Sekretion anzuhäufen, verbunden. Offenbar ist dies doch so zu verstehen, daß die Nierenzelle, von der wir zwar wissen, daß sie ihre normalen Funktionen bis zu einem gewissen Grade steigern kann, z. B. bei Einnierigen, doch in ihrer Kochsalzaufnahmefähigkeit begrenzt ist, und daß, je größer das Angebot an Kochsalz für die einzelne Zelle ist, desto mehr Wasser verbraucht wird. Dieses Prinzip führt zu einer stärkeren Anspannung aller physikalisch-chemischen Kräfte, einmal deshalb, weil der Wasserbedarf größer ist und alle Gewebe unter stärkerem Wasserabgabezwang stehen, zum andern wegen der Gefahr der Retention bei Wassermangel. Solche Retentionen finden zunächst nicht im Blut, sondern in den Geweben statt, wie wir das auch am Normalen sehen,

der mit einer ihm dargebotenen Kochsalzzulage, weil sie für seine Verhältnisse zu groß ist, nicht fertig wird, sie dagegen in den Geweben, nicht im Blute stapelt (W. H. Veil), um sie dann bei bester Gelegenheit einmal zur Ausscheidung zu bringen. So wenig am Normalen im Blute derartige Retentionsprozesse auffällig werden, so wenig werden sie das zunächst unter pathologischen Verhältnissen.

Die Art des Ausfalls des Wasserversuchs bei polyurischen Nephritikern hängt hiermit zusammen. Um folgende Möglichkeiten in der Beobachtung handelt es sich: 1. die eingeführte Wassermenge wird in normaler Dilution, wenn auch in Summa verspätet herausgebracht. 2. Die eingeführte Menge verläßt den Körper mit erhöhtem spezifischem Gewicht (verminderte Dilutionskraft der Niere); nach mehrtägigem Trinken größerer Wassermengen (3—4 l) aber sinkt im Wasserversuch das spezifische Gewicht ab wie beim Normalen, (R. Siebeck). 3. Die Verdünnung durch den Wasserversuch ist völlig in Wegfall gekommen.

R. Siebeck erklärt die Besonderheit des zweiten Punktes damit, daß die Nieren sich erst an einen größeren Wasserwechsel gewöhnen müßten. Es dürfte sich wohl darum handeln, daß die retinierten Substanzen in den Geweben das zugeführte Wasser festhalten. Erst nach genügender mehrtägiger Ausschwemmung ist eine solche Demineralisation eingetreten, daß der Wasserversuch, was den Konzentrationsabfall angeht, normal ist.

Je ungenügender die Funktion der Nieren infolge Erkrankung oder Verkümmerung des Parenchyms ist, um so stärker macht sich die wasserbindende Wirkung der Gewebe im Wasserversuch geltend, um so weniger tritt die diluierende Fähigkeit der Nieren mehr hervor. Nicht nur im Protoplasma der Nierenzellen, sondern in jedem Körpergewebe werden dadurch Veränderungen gesetzt, die weiterhin den Wasserhaushalt belasten. Dadurch sinkt die „Akkommodationsbreite" (v. Koranÿi) der Niere immer mehr, d. h. weder Konzentration noch Dilution ist möglich. Die Nieren scheiden also aus dem Austausch der Gewebe, in ihrer besonderen Eigenschaft als Zellen, die in der Arbeitsteilung des großen Zellenstaates die Sekretionsarbeit für das Ganze leisten und nach außen hin eine Art von besonderer Unabhängigkeit besitzen, aus. Praktisch ist es ein blutfiltratähnliches Produkt, was sie nur mehr noch abscheiden können. Aus der Hyposthenurie ist so die Isosthenurie geworden. Auch die Polyurie bleibt nun mehr und mehr aus.

Man sieht also, wie das Zurücktreten der renalen Integrität je mehr desto deutlicher ein Zurücktreten der Niere in ihrer besonderen Funktion nach außen, d. h. für die Harnbereitung bedingt. Das Stadium der Polyurie ist dabei im gewissen Sinne ein kompensatorisches, wie es Volhard nennt. Die Belastung fällt auf die Gewebe insgesamt und bringt einen ganz veränderten intermediären Austausch mit sich. Das Wesentliche daran, das sich bei Fällen fortgeschrittener Schrumpfung zeigt, ist, daß die Reaktion des Blutes auf Kochsalzzulagen zu den Mahlzeiten eine „unphysiologische" wird (W. H. Veil); sehen wir physiologischerweise auf derartige Extrazulagen von 10—20 g eine beträchtliche Blutverdünnung eintreten, die sich sehr bald nach der Kochsalzbelastung zeigt, den prozentualen Kochsalzgehalt des Blutes aber gleichzeitig nur wenig ansteigen,

so dickt sich das Blut unter den genannten Umständen sogar ein, die Hyperchlorämie, die meist schon an und für sich, d. h. ohne Kochsalzbelastung besteht, steigt auf außerordentliche Werte (s. Abb. 15).

Der kranke Organismus verrät also auch hier wiederum bessere Fähigkeiten als der gesunde; er löst osmotische Aufgaben ohne größeren Aufwand in „Wasserverschiebungen", die beim Normalen unerläßlich wären. Auch das chemisch-physikalische *Getriebe im Körper zeigt also Kompensationsvorgänge*, deren Wesen uns freilich im einzelnen unbekannt ist. Das Hervortreten dieser Eigentümlichkeit gewährt — das sei als praktische Konsequenz erwähnt — keine gute

Abb. 15. Unphysiologische Reaktion bei Kochsalzbelastung: anstatt Serumeiweißverdünnung Eindickung unter exorbitanter hyperchlorämischer Zacke bei einer Schrumpfniere.

Prognose. Solange die physiologische Reaktion vorhanden ist, verfügt der Körper über wesentlich größere Reserven für seinen Stoffaustausch.

Eine gewisse Vorstellung läßt sich für das Wesen der Störung schließlich aber doch gewinnen. Abb. 15 macht darauf aufmerksam. Sie zeigt, daß von der Kochsalzzufuhr in Höhe von 18 g, fast 12 g im Körper zurückbleiben. Der Rest wird mit Polyurie herausgebracht. Das Körpergewicht steigt trotz der großen Kochsalzretention nicht an. Es handelt sich also um eine „Retention sèche". Ganz trocken erfolgt diese aber doch nicht; die Polyurie kompensiert zwar eine Wasserretention, aber zu einer Wasserverschiebung aus dem Blut kann es immerhin kommen. Auch in Fällen, in denen die Polyurie geringere Wasseransprüche stellt, ist eine solche Verschiebung aus dem Blut in die Gewebe zu konstatieren, sie ist freilich nur ganz unbeträchtlich, aber das Wesen der unphysiologischen Reaktion ist damit etwas erhellt; sie scheint ein Pendant der trockenen Retention *Widals* zu sein.

f) Polyurie im Gefolge von Infekten.

Im physiologischen Teil (S. 666) war über das Vorkommen von Polyurien im 1. Kindesalter berichtet worden, wie sie infolge von Infekten in die Erscheinung treten können, zu einer Zeit, in der die Regelung des Wasserhaushalts noch nicht in dem Maße erfolgt ist, wie sie sich später abspielt. Reste dieser Störungen finden sich auch gelegentlich noch im späteren Alter, wenngleich nicht mehr in demselben Maße; sog. empfindliche Individuen reagieren auf katarrhalische Infektion unter Polyurie. Es ist bei solchen Menschen bemerkenswert, daß Infekte durchaus nicht gleichartig wirken. Während beispielsweise von der kruppösen Pneumonie die starke oligurische Wirkung bekannt ist, traf für viele Menschen, die grippeinfiziert waren, auch wenn Pneumonie bestand, gerade das entgegengesetzte Verhalten zu; nicht in der Ausdehnung des Lungenprozesses etwa liegt die Lösung des Problems, es kann sich nur um eine spezifische Beeinflussung des Wasserhaushalts durch die Infektion und die Art der Infekte handeln.

Diese Verhältnisse sind bisher kaum je Gegenstand der Forschung gewesen. Aber doch haben uns etwas anders geartete Beobachtungen einen Schlüssel für das Problem gegeben, nämlich die Entdeckung Mays von der diuretischen Wirkung des Tuberkulins, auf die neuerdings durch Reichmann, Stuhl und R. Meyer-Bisch wieder aufmerksam gemacht wird. Am Injektionstag bzw. Nachtag der Injektion tritt häufig Polyurie ein, ein Verhalten, das zu den genannten rein empirischen Beobachtungen in nächster Beziehung steht. Meyer-Bisch bringt sie in Verbindung mit tiefgehenden Veränderungen des Wasserhaushalts, die im Organismus unter dem Einfluß des Tuberkulins bzw. der Tuberkulose vor sich gehen und auf die vor allem Saathoff hinwies. Saathoff hatte bemerkt, daß in prognostisch günstigen Fällen eine Tuberkulin-Injektion wasserretinierend und gewichtssteigernd wirkt. Vom Tier ist folgende Tatsache längst bekannt: Die tuberkulöse Infektion äußert sich vielfach darin, daß die erkrankten Tiere auffallend an Gewicht zunehmen (v. Behring). Meyer-Bisch stellte nun fest, daß das Tuberkulin an Tuberkulösen eine Verdünnung des Serums verursacht und daß mehr und mehr unter seiner Darreichung Körpergewichtszunahme einsetzt. Demnach wäre die Polyurie die Folge der Blutverdünnung. Bemerkenswert ist, daß — nach eigenen, mit R. Schön unternommenen, noch unveröffentlichten Versuchen über die Frage — der Polyurie keine Gewichtsabnahme parallel geht. Daraus ist zu schließen, daß einer Wasserretention im Blute unter Neigung zu vermehrter Wasserabgabe an die Nieren eine Wasserretention im allgemeinen parallel gehen muß, die den Wasserverlust durch die Nieren kompensiert oder überkompensiert.

Die Fälle von Polyurie bei oben erwähntem Katarrh und grippöse Erkrankungen dürften in analoger Weise zu erklären sein.

Möglicherweise gehört auch die Rekonvaleszentenpolyurie, die vor allem vom Typhus beschrieben ist (Spitz, Denig, Schwenckenbecher und Inagaki, Erich Meyer, Plehn, Tölken) zu verwandten Vorgängen im Organismus. Sie wurde tage- und wochenlang beobachtet. R. Schön und ich (unveröffentlichte Versuche) beobachteten in einem Fall auch nach Tuberkulin eine viele Tage lang anhaltende Polyurie.

Neben der Wichtigkeit, die der Tatsache der Polyurie als Antwort auf die Wirkung von Infekten und gerade einer bestimmten Art von Infekten

auf den Wasserhaushalt des Organismus an und für sich zukommt, ist der Vorgang der Polyurie als solcher, der ohne Folge für den Gesamtwasserbestand des Organismus erfolgt, bedeutungsvoll. Er ist der Prototyp einer inneren Flüssigkeitsverschiebung, da er zumeist mit einem Einsparen des Flüssigkeitsverlustes an der extrarenalen Wasserausscheidung einhergeht und so einen Gewichtsverlust nicht bedingt. Die Möglichkeiten, die zu diesem Ausgleich führen, sind in diesen Fällen schwerer verständlich als sonst. Den für das Tuberkulin ausgesprochenen Gedanken, daß die Flüssigkeitsretention neben der veränderten intermediären Wasserbewegung die Verhältnisse ausmacht, möchte man am ersten für den tatsächlich zutreffenden halten.

3. Die Beziehung der pathologischen Oligurie zum Wasserhaushalt.

Es ist natürlich, daß alle Formen der Wasserretention im Körper mit Oligurie einhergehen, sei es daß die Wasserretention einem Ersatz verlorenen Wassers (nach Durchfällen, starken Schweißen, Diuresen usw.) entspricht, sei es daß es sich um pathologische Aufstapelung von Wasser im Körper handelt. Von dieser Form der Oligurie wird an anderer Stelle (S. 757) die Rede sein.

Oligurie, d. h. Verminderung der Wasserausscheidung der Niere in von der Norm abweichender Weise tritt zunächst bekanntermaßen immer dann ein, wenn „die die Nierengefäße in der Zeiteinheit durchfließende Blutmenge unter ein gewisses Maß herabgeht“ (Krehl, siehe auch Spiro-Vogt u. a.). Sobald der Blutumlauf in der Niere also gegenüber der Norm verlangsamt ist, ist die abgeschiedene Harnmenge geringer. Dies kann der Fall sein auf Grund allgemeiner Kreislaufschwäche oder aber auch im Zusammenhang mit vasomotorischen Störungen in der Niere. Im letzteren Sinne ist die Oligurie bei der orthostatischen Albuminurie zu verstehen, die Adam Loeb beschrieben und klargestellt hat und die aus beifolgender, der Arbeit Loebs entnommenen Tabelle 27 hervorgeht. Gleichzeitig mit der Wasserausscheidung nimmt hierbei die Chlorausscheidung ab, der Koranyische Quotient $\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$ schnellt dementsprechend in die Höhe.

Tabelle 27.
Orthostatische Oligurie bei orthostatischer Albuminurie.

Zeit	Urinmenge	Δ	NaCl %	$\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$	Alb.	Bemerkung
$6-7\frac{1}{2}$	156	1,45	1,04	1,38	0	im Bett.
$7\frac{1}{2}-9$	52	1,62	0,52	3,11	+	außer Bett,
$9-10\frac{1}{2}$	110	1,50	0,96	1,56	Sp.	im Bett.

J. Bauer führt zum erstenmal den Begriff der primären Oligurie, d. h. der nicht ersichtlich von Kreislaufverhältnissen abhängenden Oligurie auf und sieht sie als Zeichen einer neuropathischen Konstitution an. Sie ist vor allem beim weiblichen Geschlecht häufiger als gemeinhin bekannt und fällt nur bei genauer Beobachtung auf, da die betreffenden Individuen selbst achtlos daran vorübergehen. W. H. Veil brachte für die Oligurieform Material bei, die Beziehungen zu endokrinen Krankheiten bietet. Flüchtige Ödeme, die in seinen Fällen gleichzeitig vorlagen, waren Parallelvorgänge ohne Abhängigkeit der Oligurie von ihnen, wie am besten beifolgende Abbildung zeigt.

Es ist ganz fraglich, wie solche Fälle zu verstehen sind. Die schon publizierten Fälle W. H. Veils zeigen, wie Abb. 16 ergibt, völlige Unabhängigkeit der Oligurie von den gleichzeitigen erheblichen Wasserretentionen.

Noch schärfer geht dies aus der nachfolgenden Tabelle 28 hervor, die einem noch unpublizierten Fall entstammt und die beweist, wie hochgradig die Ver-

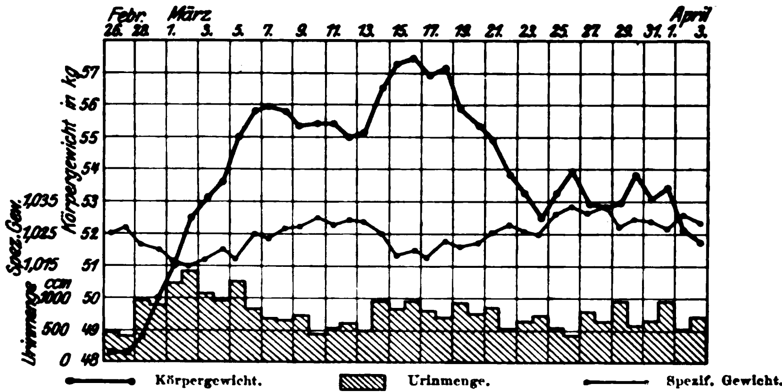


Abb. 16. Primäre Oligurie in einem Fall von Dysfunktion der Ovarien mit vegetativ-neurotischen periodischen Ödemen schwerster Art. Die Oligurie ist völlig unabhängig von den Schwellzeiten und den Schwellgraden.

schiebungen der einzelnen Tätigkeitsfaktoren im Wasserregulationsmechanismus sein können, je nach der Einwirkung körpereigener — Nervensystem und Gewebe im allgemeinen hochgradig beeinflussender — Stoffe wie des Thyreoidins u. a.

Tabelle 28.

Primäre Oligurie in einem Fall von pluriglandulärer Störung ohne Ödeme.

Datum	Körpergewicht	Urin Menge	Urin Spez. Gew.	Urin △	Urin NaCl g	Urin N g	Urin Ges. Phosphate g	Bemerkungen	
14. IX. 22	66,2	1400	1020	— 1,68	7,5	19,2	1,876	Ovoglandol, Thyreoidin	Thyreoidin-Periode 4 × 0,8 — 1,2 g getrocknete Substanz pro die
15.	66,3	1150	1020	— 1,64	7,2	16,1	1,403	—	
16.	66,0	1120	1020	— 1,66	8,7	11,4	1,467	Ovoglandol, Thyreoidin	
17.	66,4	670	1020	— 1,74	5,8	11,2	0,84	Epiglandol	
18.	66,4	1050	1024	— 1,83	9,12	16,9	1,365	Ovoglandol, Thyreoidin	
19.	66,4	820	1021	— 1,77	5,74	13	1,107	Epiglandol	
20.	65,9	1100	1020	— 1,65	6,71	16,3	1,474	Ovoglandol, Thyreoidin	
21.	66,3	830	1021	— 1,75	6,23	11,5	1,278	Epiglandol	
1. XII. 22	66,1	450	1020	— 1,82	3,92	6,2	0,693		
2.	65,8	370	1023	— 2,01	2,6	5,3	0,55		
3.	66,1	470	1020	— 1,80	2,40	7,9	0,94		
4.	66,3	480	1021	— 1,90	3,60	6,8	0,609	Thyreoidinfreie Periode	
5.	66,4	520	1022	— 1,98	4,11	8,06	0,89		
6.	66,3	240	1028	— 2,11	2,85	5,00	0,461		
7.	66,6								

Diese Form der Oligurie ist also für den Wasserhaushalt als solche weitgehend gleichgültig, insoferne die normalen Regulationen sich noch Geltung zu verschaffen vermögen. Das Wasser, das nicht durch die Nieren

abgeht, wird offenbar durch Lungen und Haut vermehrt abgedampft. Weniger durchsichtig bleiben dabei die Verhältnisse des Mineralstoffwechsels, der, wie auch die Tabelle 28 zeigt, auffällig verändert ist, je nachdem Oligurie oder c. p. nach Thyreoidindarreichung Normalurie besteht. Wo bleiben in den Zeiten der Oligurie Phosphate und Alkalien, die durch die Ausfuhr der lebensnotwendigerweise auszuführenden, dem Eiweißstoffwechsel entstammenden Säuren retiniert werden müssen? Diese Eigentümlichkeit des oligurischen Harns, die vielleicht auch bei der Stauungs- und der vasomotorischen Oligurie zu beobachten wäre, wenn systematisch darauf geachtet würde, ist bisher der Betrachtung nicht unterzogen worden. Die im Kot gleichzeitig ausgeschiedenen Phosphatmengen waren dauernd gleichmäßig gering, auch in Zeiten des sehr geringen Phosphatgehaltes des Urins. Thyreoidin ist ein den Phosphatstoffwechsel anregendes Mittel (Roß, P. F. Richter, Jaquet und Sörensen). Daß aber das Hauptgewicht im Hinblick auf die Vermehrung der Phosphate auf das Thyreoidin als solches zu legen wäre, ist deshalb unwahrscheinlich, weil die Phosphorsäure in der normalurischen Periode normal, nicht etwa vermehrt, hingegen in der oligurischen Periode stark vermindert war.

Ebenso wie wir eine Abhängigkeit der Polyurie vom Zentralnervensystem kennen, so gilt diese Beziehung auch für die Oligurie. Volhards „Pseudourämie", von andern als eklamptische Krise bezeichnet, ein besonderer Zustand des Zentralnervensystems bei der Hypertonie, der in einem mehr weniger lang dauernden anazotämischen Anfall von Bewußtseinstrübung mit oder ohne Krämpfe besteht, kann durch eine Polyurie, wie sie S. 747 geschildert wurde, eingeleitet werden. Ihr folgt ein Stadium der Oligurie mit stärkster Kochsalzverhaltung, die bisher zur Beobachtung kam (W. H. Veil). Die Oligurie und Hypochlorurie stand in Parallele zu einer hochgradigen Hypochlorämie (siehe Tab. 29).

Tabelle 29.

Eklamptische zerebrale Krise bei Hypertension. Die Krise ist eingeleitet durch Hydrurie mit Hyperchlorurie, dann Kochsalzschwund aus Blut u. Harn.

Datum	Urin								Blutserum			Bemerkungen
	Menge	Spez. Gew.	Δ	$\frac{\Delta}{NaCl}$	NaCl %	NaCl g	N %	N g	Eiweiß	NaCl	Rest-N	
11. III. 19	1500	1012	0,72	1,4	0,53	7,95	0,64	9,6	8,09	0,606	0,045	Wohlbefinden
12.	1200	1013	0,70	1,01	0,66	7,92	0,77	9,24	—	0,615	—	„
13.	**1900**	1007	0,65	0,9	**0,73**	**13,87**	0,33	6,27	7,87	0,574 0,571	0,038	Menses, Einsetzen der Krise, Erbrechen, Somnolenz.
14.	**550**	1015	0,85	**10,6**	**0,08**	0,45	1,07	5,87	8,8	0,566	0,045	Schwere Somnolenz.
15.	**650**	1014	0,85	**4,2**	**0,2**	1,3	1,37	8,91	8,54	0,57	—	Etwas klarer.
16.	1200	1010	0,77	1,8	0,41	4,92	0,9	10,8	8,58	0,59	—	Erheblich klarer.
17.	**550**	1015	0,9	7,5	**0,12**	0,6	1,5	8,2	8,6	0,60	—	Somnolenz.
18.	**500**	1016	0,88	**12,6**	**0,07**	0,35	1,54	7,6	8,09	0,57	0,049	„
19.	**650**	1017	0,95	3,66	**0,27**	1,75	1,2	7,8	8,04	0,58	—	Etwas klarer.
20.	1200	1009	0,67	1,5	0,43	5,2	0,64	7,78	7,52	0,59	—	Restitution ohne Defekt.
21	1100	1011	0,71	1,4	0,50	5,5	0,8	8,8	7,40	0,61	—	Wohlbefinden
22.	1300	1012	0,70	1,7	0,40	5,2	0,54	7,0	7,5	0,61	—	„

Auch diese zentrale organische Abhängigkeit der Oligurie ist wenig durchsichtig. Sie ist bedeutungsvoll vor allem im Hinblick auf die nervösen bzw. vegetativ neurotischen Fälle von primärer Oligurie, wie sie J. Bauer summarisch anführt und W. H. Veil beschrieb.

4. Wasserretention und Ödem.

Alle die in den vorhergehenden Kapiteln behandelten pathologischen Erscheinungen finden sich auch in enger Verknüpfung mit den pathologischen Wasserretentionen im Körper, wie wir sie zusammenfassend meist als Ödem bezeichnen, und spielen also hier im Gegensatz zu der primären Rolle, die wir sie zunächst spielen sahen, eine sekundäre, d. h. von den Ödemen abhängige Rolle.

Es bedarf hier eines Wortes über den Begriff des Ödems. Landläufig wird nicht jede Wasserretention Ödem genannt, nicht jede ihrer Formen erkennen wir in dieser besonderen, wenn auch häufigsten Form des Ödems, die durch eine besondere Beschaffenheit der Strukturverhältnisse im Unterhautzellgewebe ausgezeichnet zu sein scheint, derart, daß der eindrückende Finger gut erkennbare Dellen in diesem zurückläßt. Es gibt andersartige Wasseransammlungen an denselben Stellen des Körpers, die sich ebenfalls in einem prall gespannten Hervortreten der entsprechenden Teile äußern und auch auf Haut und Unterhautzellgewebe vorwiegend zu erstrecken scheinen, wobei aber der Fingerdruck keine Dellen hinterläßt. Letzteres ist vor allem in den Fällen von vegetativ-neurotischen auch ausgedehntesten Ödemen die Regel. Die eindrückbaren Ödeme scheinen sich, wie sich durch Lagerung im Körper und der betreffenden Körperteile erweisen läßt, auf die Anwesenheit einer mehr frei beweglichen Flüssigkeit in den Gewebsräumen des Unterhautzellgewebes zurückzuführen, während die prallen Wasseransammlungen unbeweglich sind und daraus ihre festere Verbindung mit dem Gewebe erkennen lassen. Es mag sich hierbei um eine andere Form der Wasserbindung aus Gewebe, um verändert gemachte Ansprüche des Gewebes an das Wasser aus irgend einem Grunde, vielleicht infolge Anwesenheit von Zellprodukten, die endokrinen Substraten verwandt sind, oder vielleicht infolge eines höheren zellulären Eiweißgehaltes, der kolloidchemischen den Quellungsdruck erhöhen würde, handeln. Die intrazellulären Vorgänge sind ja für uns leider, soweit wir es nicht mit Zellen spezifischer Organe zu tun haben, noch unendliches Geheimnis. Unter allen Umständen ist die Feststellung eines bloßen Quellungszustandes für die Annahme, die wir im gegebenen Falle machen dürfen, eindeutiger. Einen Vorgang am Gefäßapparat im Sinne von Cohnheim und Lichtheim („Gefäßschädigungstheorie des Ödems“) werden wir in solchen Fällen von vornherein eher ablehnen. Umgekehrt erscheint bei den eindrückbaren Ödemen ein solcher Vorgang natürlicher, eine primäre Transsudation aus den Gefäßen, womit nicht gesagt sein soll, daß es sich dabei notwendigerweise um einen Allgemeinvorgang handelt. Die Feststellungen durch das Auge genügen jedoch nicht zum Nachweis dessen, wovon hier die Rede sein soll. Häufig genug müssen wir auch den feineren Störungen nachgehen, die nur durch die Berücksichtigung der ganzen Bilanz unter Bevorzugung der Methode der Körpergewichtsbestimmung erkennbar sind. Die positiven Wasserbilanzen bedeuten Wasserretention,

und diese können der erste Grad eines sich bildenden hydropischen Zustandes sein.

Man hat ihn klinisch Präödem genannt (Volhard u. a.). Jedoch ist keineswegs jede Wasserretention, auch wenn sie quantitativ stark ins Gewicht fällt, ein Präödem. Vielfach — eben in den schon erwähnten oft ganz gewaltigen Quellungszuständen spricht man füglich von Ödem, trotzdem die Eindrückbarkeit und Dellenbildung der Haut dabei fehlt. Umgekehrt beobachten wir am normalen Menschen oft deutliche Dellenbildung in der Haut der Unterschenkel und der Füße nach etwas längerem Stehen, ohne daß es sich dabei um pathologische Wasseransammlungen handelte.

Die pathologisch-anatomische Disziplin läßt die Neigung erkennen, eine schärfere Präzisierung des Begriffs des Ödems zu schaffen, indem sie von einer Ansammlung der Flüssigkeit in den Gewebsspalten spricht und ihrerseits gerade diesen Umstand als gewichtiges Argument gegen die in neuerer Zeit bedeutungsvoll gewordene Ödemtheorie M. H. Fischers ins Feld führt. Von dem dieser Ödemtheorie zugrunde liegenden Versuch war an anderer Stelle bereits die Rede (s. S. 701). Wesentlich an ihm ist deshalb der Umstand, daß die sehr beträchtliche Wasserretention eine rein intrazelluläre intramuskuläre — war, was beim Frosch eigentlich nicht viel besagt und nicht notwendig als Gegensatz zum menschlichen Ödem aufzufassen ist. Die der Theorie vom Einfluß der Säuren auf die Quellbarkeit des Körpers, nicht den praktischen Versuch M. H. Fischers nachgebildete Säurequellung des Bindegewebes ergab einen von einem ödematösen Gewebe grundverschiedenen Befund (Marchand, Klemensiewicz, H. Schade).

Wie schon Bechhold hervorhebt, entsprechen alle experimentellen Gegenversuche gegen die Fischersche Theorie nicht eigentlich den von Fischer gemeinten Wirklichkeiten, ohne daß damit eben von dieser Theorie der nicht unberechtigte Vorwurf eines gewissen Kritikmangels und einer übertreibenden und verallgemeinernden Tendenz genommen werden soll.

Aber doch kommt auch von pathologisch-anatomischer Seite neuerdings eine etwas modifizierte Darstellung der Verhältnisse (W. Hudeck, W. Hülse), wonach der Raum, in dem das Ödem Platz greift, die Grundsubstanz des Bindegewebes ist, eine Masse, die „lediglich umgewandeltes Protoplasma darstellt und die sich auch von dem Protoplasma der Zelle nicht immer scharf trennen läßt, wie es meist hingestellt wird. Die sogenannten Luftspalten im Bindegewebe sind keine unabänderlichen, von dem lebendigen Zellgewebe scharf zu trennenden Gebilde". Nach Hülse vollzieht sich die Bewegung des sogenannten Saftstromes lediglich innerhalb der geformten Elemente, eine Annahme, in der er sich mit modernen Kolloidchemikern wie H. Schade (s. S. 703) unmittelbar begegnet. Hülse führt nun aber weiter aus, daß in seinen künstlichen Ödemverfahren am lebenden Menschen, von dem er probeexzidierte Hautstückchen untersuchte, das Ödem mit einer isolierten Quellung der Gewebselemente beginnt, ohne daß zunächst Spalträume sichtbar sind, ferner daß die später auftretenden Spaltbildungen kleinen runden Hohlräumen in der Grundsubstanz entsprechen, die „bei weiterer Vergrößerung mit anderen Vakuolen zusammenfließen und so allmählich ein unregelmäßiges weites Spaltraumsystem in der Grundsubstanz bilden. Wenn es sich um

Wasserablagerung in vorgebildeten Spalten zwischen einzelnen Fasern und Zellen des Gewebes handeln würde, so müßte eine mehr spindelige Gestalt der ersten auftretenden Hohlräume erwartet werden.“

Damit ist, wie mir scheinen will, auch der Berührungspunkt der klinischen Erscheinungsweise von pathologischen Wasserretentionen gegeben. Abgesehen davon, daß diese sich, wenn sie auch nur geringfügig sind — wie beim Fieber bzw. bei Infekten — leicht auf die Gewebe so verteilen können, daß sie für das Auge latent bleiben, ist doch der Übergang zwischen den dellenbildenden und den pralleren Ödemen unter Umständen ein fließenderer als vielfach angenommen wird — ganz im Einklang mit der klinischen Beobachtung.

Eine sehr bemerkenswerte, die mangelhafte Durcharbeitung der M. H. Fischerschen Ödemtheorie schärfstens pointierende Wendung gibt Ellinger der Ödemfrage, indem er — unter Anerkennung der Fischerschen Aufstellung von der Bedeutung der H- und OH-Ionen für die kolloidchemischen Veränderungen, die bei der Ödementstehung wesentlich sind, — die Frage nach der Entstehung der Ödeme so formuliert: „Wodurch wird das Gleichgewicht der wasserbindenden Kräfte beiderseits der Kapillarwand derart gestört, daß der Quellungsdruck des Gewebes die normalen zur Resorption in die Blutbahn führenden Faktoren (einschließlich des Quellungsdruckes der Plasmakolloide) überwiegt?“

Es soll hier lediglich von dieser Frage der Theorie die Rede sein. Im übrigen aber sei in diesem Zusammenhang noch einmal an die Beobachtung des pathologischen Anatomen angeknüpft (W. Hülse), der auf die Beteiligung aller Gewebe, die dem Ödemsystem angehören, hinweist; auch die Endothelzellen selbst quellen im Stadium des Präödems wie das Bindegewebe. Diese Endothelquellung geht der Bildung der freien Ödemflüssigkeit voraus, und ihr, meint Hülse, folge nun die Transsudation aus dem Blute, bzw. sie führe zur schlechten Durchblutung und einer dadurch verursachten Resorptionshemmung, wie er auch in Injektionsversuchen direkt nachweist.

Unter solchen Bedingungen spielt sich nunmehr der Wasserwechsel ab, von denselben Gesetzen beherrscht, unter denen wir ihn am Normalen sich abspielen sahen. Etwas reger, aber doch überaus verständlich drückt Hülse dieselbe Tatsache aus, wenn er schreibt: „So muß man sich mit der Vorstellung begnügen, daß es sich auch beim Ödem um lebende Gewebe handelt, mit fortbestehendem Stoffwechsel, der die Zelle nicht in einem starren Zustand beharren läßt, sondern zu einem stetigen Wechsel von Aufnahme und Abgabe der Stoffe zwingt. Die wieder abgesonderte, wenn man will: sezernierte, Stoffmenge sammelt sich dann in freien Räumen infolge der behinderten Resorption als Ödemwasser oder als Transsudat in den sogenannten Gewebsspalten oder auch in den serösen Höhlen an.“

a) Die Inanitionsödeme, Kriegsödeme, Ödemkrankheit.

Es war bereits die Rede von der Art der Wasserbindung im Organismus, von den Einflüssen, unter denen sie stehen, und der Labilität des Wasserhaushalts im Säuglingskörper. Hier fand sich die Wasserbindung in den Geweben noch lockerer, allen — auch beim Erwachsenen noch fühlbaren, aber nicht mehr bestimmbaren — Einflüssen wie Mineral- und Wasserzufuhr noch

durchaus unterworfen. Die Entwicklung des gesamten Regulationsmechanismus im Wasserhaushalt beim kleinen Kinde erwies sich gebunden an die Entwicklung der Körpersubstanz, die unter Wasserverminderung einhergeht; der Wasserabnahme der Gewebe des Säuglingskörpers und des Körpers des kleinen Kindes geht die Entwicklung des regulierenden Nervensystems vor allem der Niere parallel. Für den gesamten Wasserhaushalt stand also zunächst eine gewisse Selbständigkeit der Gewebe im Vordergrund des Geschehens, an Stelle dieser Autonomie der Gewebe sahen wir dann strenge Arbeitsteilung zugunsten der Regulation durch die Nieren eintreten.

Bedeutsame Lichter werden auf diese Verhältnisse durch eine Störung des Wasserhaushaltes geworfen, die während der letzten Kriegsjahre von etwa 1916—18 in zunächst rätselhafter Weise unterernährte Individuen der Heimat, Kriegs- und Strafgefangene befiel, und die auch aus früheren schweren und harten Zeitläuften z. B. den Napoleonischen Kriegen bekannt war, und umgekehrt beleuchten die Verhältnisse des Säuglingskörpers in wichtiger Weise die Verhältnisse dieser neuartigen — historisch so alten — Ödemkrankheit. Die Gewebe des Säuglings und des Ödemkranken verbindet durch ihren größeren Wassergehalt, ihren geringeren Substanzgehalt eine gewisse Verwandtschaft.

Man sieht hierbei unter verschiedentlichen Zeichen der Entkräftung, des Versagens von mancherlei Funktionen auch des Nachlassens der Herzkraft, wenn ganz bestimmte Bedingungen obwalten, einen allgemeinen Hydrops auftreten (Rumpel, Knack, Jürgens, Maase und Zondeck, Gerhartz, Lange, Schittenhelm und Schlecht, W. H. Jansen, Falta, M. Bürger u. a.). Neben diesem Hydrops aber bestehen zumeist wenigstens Polyurien, Polychlorurien, stärkste Hypalbuminosen des Blutes, Hypoglykämie und Hypokalkämie (W. H. Jansen).

Die Klärung des Krankheitsbildes verdanken wir in erster Linie Schittenhelm und Schlecht sowie W. H. Jansen. Erstere weisen vor allem die Beziehung dieser Ödeme zur Wasser- und Salzzufuhr der Nahrung, letztere die der Schädigung der Gewebe infolge 1. quantitativem Nahrungsmangel, d. h. kalorischer Insuffizienz der Nahrung, 2. infolge der qualitativen Unzulässigkeit der Nahrung mit ihrem zu hohen Wasser- und Kochsalzgehalt nach.

Kardiale und renale Funktionen verhalten sich derart, daß ihr Einfluß auf die Pathogenese dieser Ödeme ausscheidet.

Die kalorische Insuffizienz ergab sich Jansen daraus, daß er bei von der Krankheit bedrohten Personen, die längere Zeit Zimmerruhe einzuhalten hatten, einen Rohkaloriengehalt von 1126 pro Tag im Mittel, für arbeitende Personen 1762 pro Tag errechnete. Es entspräche dies einem Kaloriendefizit von 50% bei einer Gegenüberstellung der Werte Durigs. Dabei entsprach die der Kalorienberechnung zugrunde liegende Nahrung den Anforderungen auf Abwechslung, auf richtige Mischung der verschiedenen Nährstoffe vollkommen; um eine Insuffizienzkrankheit im Sinne Hofmeisters handelt es sich also keineswegs.

Schittenhelm und Schlecht, sowie Falta sprechen vermutungsweise den Mangel an Eiweiß, die einseitige Ernährung mit Kohlehydraten als ätiologisch bedeutsames Element für die Entstehung des Kriegsödems an. Aber durchaus überzeugend ist doch der Nachweis Jansens, daß speziell der

Eiweißgehalt an und für sich ausreichend gewesen wäre; er beteiligt sich sogar bei ihm mit durchschnittlich 20% an den Brennwerten der Nahrung, während seine Beteiligung normalerweise im Durchschnitt nur 15% zeigt. Trotzdem machte sich in Jansens Fällen täglich ein N-Defizit bemerkbar. Damit war zum erstenmal erwiesen, daß eine stickstoffgenügende Ernährung die Gewebe nicht vor Stickstoffverlusten schützt, wenn sie ungenügenden Brennwert enthält.

Die kalorische Insuffizienz der Kriegsernährung wurde noch in ganz besonderer Weise durch die zum Teil bzw. vielfach individuell erschwerte Aufschließbarkeit der gereichten Kohlehydrate (zu starke Zellulosehüllen der Stärkekörner) vermehrt.

Im Zentrum des Bildes steht also, wie W. H. Jansen nachweist, wie Falta auf Grund irrtümlicher Voraussetzungen (ungenügende Stickstoffzufuhr) annimmt, die Eiweißabnahme der Gewebe und Körperzellen. Im Blut tritt diese in Form schwerer Hypalbuminose (Steigerung der Erythrozyten, erhebliche Verminderung der Serumeiweißkonzentration [Schittenhelm und Schlecht, Jansen]) in die Erscheinung. Wie ich durch R. Schön habe zeigen lassen, ist in Fällen schwerer Inanition die Hypalbuminose der Zellen ebenso wie die Hypalbuminose des Plasma nachweisbar (Bestimmung des anhämoglobinischen Stickstoffs der Erythrozyten). Bei Stickstoffminimumernährung, der ein genügend hoher Gesamtkaloriengehalt parallel geht, fehlt auch bei Schön die Hypalbuminose der Zellen; dagegen ist sie bei stickstoffausgiebigerer Ernährung mit kalorischer Insuffizienz vorhanden. Die Bedeutung aber des Eiweißes für die Wasserbindung wurde bereits eingehend gewürdigt.

Ganz ähnlich wie hier Verluste an Eiweiß, trotz an und für sich genügender Deckung eintreten, befindet sich der kalorisch insuffizient ernährte Körper dauernd im Kalkdefizit (Feigl, Jansen); vermutlich ist es der Lipoidstoffwechsel, dessen Deckung in diesen Fällen bekanntermaßen erst recht ungenügend erfolgt und der für die geringe Kalkbindungsfähigkeit im Körper verantwortlich zu machen ist. Den Kalkverlusten des Organismus aber entspricht die mangelhafte Dichtungsfähigkeit aller im menschlichen Organismus tätigen Membranen, vor allem mithin wohl der Kapillarendothelien, deren Durchlässigkeit vermehrt und somit zur Ödembildung besonders geeignet erscheinen muß.

Die kalorische Insuffizienz allein genügt wohl zur Grundlage aller der genannten Bedingungen, in Verbindung mit der Eiweiß- und Kalkverarmung zu schwerster Schädigung des inneren Aufbaus von Zellen und Geweben; sie genügt auch zu klinisch hervortretenden Abweichungen des Zustandes des Skelettsystems (Hungerosteopathie), nicht aber zur Ödembildung. Jansen wies experimentell an einer durch Unterernährung in der genannten Weise vorbereiteten hypalbuminotischen Patientin die vor ihm von Schittenhelm und Schlecht betonte ausschlaggebende Bedeutung der Zufuhr eines Wasser- und Salzüberschusses nach.

Wasser allein und Salz allein auch in erheblich vermehrter Menge zugeführt, Wasserbelastung nach Volhard, Kochsalzbelastung (mit 20 g Kochsalzextrazulage) wird vom ödematösen Inanitionskranken in ziemlich normaler Weise ausgeschieden. Eine Wasser-Kochsalzmischung aber, die schon an und

für sich weit weniger prompt als Wasser allein ausgeschieden wird, führt zu weitgehenden Retentionen. An 2 Gruppen von normalen Individuen, die nach der gegensätzlichen Wertigkeit ihrer Ernährung getrennt werden konnten, wiesen Schittenhelm und Schlecht das längere Verweilen der Kochsalz-Wasser-Belastungsmengen im Körper für die unterwertig ernährten Individuen nach — es handelte sich um 2 unter den gewöhnlichen Ernährungsbedingungen der Heimat befindliche Normalpersonen, während die andere Gruppe von Normalen aus im Felde stehenden, besser ernährten Personen bestand. Vor allem im 4 Stundenversuch wurden die Gegensätze der beiden normalen Gruppen deutlich.

Gelegentlich der Deutung der Hermann Straußschen Trinkversuche im Gegensatz zu den Veil-Regnierschen Versuchen wurde auf die verschiedenen Ausgangspunkte hingewiesen, von denen die beiden Autorengruppen ausgegangen waren. (Veil-Regnier benutzte einen gut ernährten oligurischen, Strauß zwei ausgesprochen polyurische, wie nach ihrer Polyurie zu schließen ist, mäßig oder zum mindesten ungeeignet ernährte Normalpersonen.) Mit größter Wahrscheinlichkeit beruht der in einzelnen Punkten abweichende Ausfall in beiden Versuchsreihen auf den verschiedenen Gewebsverhältnissen analog den beiden Normalgruppen Schittenhelms und Schlechts.

Für die Kriegsödemkranken trafen die ausschlaggebenden Faktoren des Wasser- und Salzüberschusses insofern zu, als die zum Ödem führende Ernährung in erster Linie besonders voluminös sein sollte und mit Wasser voluminös gemacht wurde (Suppenform). Bei Jansen betrug der Wassergehalt der gereichten Speisen etwa 87% gegenüber 60—70% der Norm. Entsprechend dem hohen Wassergehalt aber mußten diese Speisen auch salzreich sein, weil sie sonst ungenießbar gewesen wären, und so ergab sich ein Salzverbrauch von 37 g pro die und pro Mann.

Mangelnder Eiweißgehalt der Zellen und Gewebe, Kalkverlust und abnorme Salzwasserdurchspülung des Körpers führten die Ödemkrankheit herbei, die Durchsetzung der Bindegewebsgrundsubstanz mit Wasser und Kochsalz. Wie beim Normalen bleibt unter diesen Verhältnissen die Regulation gewahrt. Nur in geringem Maße steigt das Körpergewicht an, das verlorene Eiweiß wird durch Wasser und Salz ersetzt. Die Gewebe sind hydrophiler geworden wie beim Säugling und darum so viel empfindlicher gegen Ernährungsüberschuß an Wasser und Mineralien. Die Nieren leisten in der Ausscheidung von Wasser und Kochsalz das Mögliche, daher die Polyurie und Hyperchlorurie, die sich in der Regel schon im ersten Anfang der Erkrankung zeigte, ja der eigentlichen Ödemkrankheit sogar voraufging. Die Ödeme sind und bleiben der Ausdruck der veränderten Wasser- und Salzbindung durch Herabsetzung des Kolloidgehaltes der gesamten Körpersubstanzen, der Gele sowie der Sole.

Die Ödeme weichen prompt, wenn kalorisch genügende Ernährung eingeführt wird, und zwar unter ganz erheblicher Stickstoffretention; diese übertrifft meist die Stickstoffretention, wie wir sie in der Rekonvaleszenz von langdauernden fieberhaften Erkrankungen (Typhus) finden.

b) Wasserretention im Fieber und bei Infekten (Tuberkulose usw.).

Von der Mitbeteiligung des Wasserhaushalts im Fieber bzw. bei Infekten war schon gelegentlich der Besprechung der Polyurien und Oligurien die Rede, jedoch ist die Form der Diurese nur eine der Äußerungen der Einwirkung dieser Momente. Die wesentlichere, von tieferem Einblick in das Geschehen begleitete ist die Gewichtskurve Fiebernder bzw. Infizierter.

Wie schon die Erörterung der Tuberkulinpolyurie ergab, kommt es nicht auf das Fieber, sondern auf den Infekt als solchen an. Wir beobachten Tuberkulinpolyurie ohne jede sonst erkennbare Allgemeinreaktion und auch aus den Untersuchungen Meyer-Bischs über den Wasserhaushalt im ganzen geht dies hervor.

An der Spitze der wissenschaftlichen Erforschung des Problems steht der Name v. Leydens. Es gibt keine moderne Arbeit, die schlagender die Verhältnisse charakterisiert hätte, als die statistischen Zahlen dieses vergangenen großen Klinikers es taten, der die durchschnittlichen täglichen Gewichtsverluste des Fiebernden für die Kontinua mit 0,57%, für das remittierende Fieber mit 0,45% und für die Krisis mit 1% beobachtete. Wer auch Fieberkranke, Anginen, Pneumonien usw. als Arzt am Krankenbett verfolgt, wird stets und immer wieder diese Beobachtungen machen, des geringeren Sturzes der Gewichtskurve während der Krankheit als nach der Krankheit. Nichts zeigt die Verhältnisse eindrucksvoller als die Pneumonie, bei der die Krise erfolgt in einem Moment der sich lösenden aber noch keineswegs resorbierten Infiltration, in der oft abundante Wasserverluste durch Haut und Niere die Genesung einleiten.

Die Leydensche Lehre erfuhr trotz ihrer tagtäglichen Bestätigung am Krankenbett durch die „wissenschaftliche" Forschung eine beträchtliche Verblassung. Es wurde versucht, die Ausscheidung von Wasserzulagen für die Frage maßgebend sein zu lassen (Sahli). Man strebte Wasser-Bilanzversuche an (Riva-Rocci und Cavallero, v. Terray, v. Moraczewski). Auch der Tierversuch mit künstlichem Fieber wurde herangezogen (Staehelin, v. Hoeßlin). Mit alledem kam man aus begreiflichen Gründen nicht recht weiter, d. h. zu keinem ganz exakten Ergebnis. Denn wie wäre es möglich, zufällig die Umstände so glücklich zu treffen, daß ein tadelloser exakter Bilanzversuch zustande käme, an dem nichts zu vermissen und nichts zu deuteln wäre, die Wasserabgabe durch Haut und Lunge, durch die Nieren, der Wassergehalt der Organe usf. bestimmt wäre.

Maßgebend bleibt der komplexe Wasserbilanzversuch, wie ihn v. Leyden herangezogen hat, d. h. die Feststellung des Körpergewichts unter denselben Versuchs-, d. h. Ernährungsbedingungen. Nichts vermochte ihn zu erschüttern und auch neuere Untersuchungen wie die von Garnier und Sabaréanu bestätigen ihn. Wenn Morawitz die ganze Frage nicht über eine in die Anführungszeichen wissenschaftlicher Skepsis gesetzte Form hinauswachsen läßt, indem er für wahrscheinlich hält, daß die Feststellungen v. Leydens u. a. durch Schwäche der Zirkulationsorgane oder der Niere bedingt seien, so ist daran zu erinnern, daß die zirkulatorische Schwäche oft nie stärker in die Erscheinung tritt, bzw. droht, als in dem Augenblick stärksten Gewichtssturzes, nämlich dem der Krise.

Zur Ergänzung bedurften die Leydenschen Feststellungen nicht unsicherer pseudowissenschaftlicher weil pseudoexakter Bilanzversuche, sondern der von Garratt, von Schwenkenbecher und Inagaki u. a. ausgeführten chemischen Wasserbestimmung an den Geweben Fiebernder, und auch diese hatten zum Ergebnis die Feststellung der Zunahme des Wassergehaltes. Gewiß konnte man hierbei an die Folge von Inanition und toxischer Einwirkung im Fieber denken, so daß die Befunde die der Hypalbuminose des Gewebes wären, aber im Moment der Krise ist diese letztere doch unbedingt am schwersten, und doch wird hier der Körper wasserärmer. Die Zunahme des Wassergehaltes der Gewebe ist auch zu Beginn des Fiebers am Lebenden nachweisbar (von Stejskal, Reiß und Sandelowsky); schon jetzt zeigt das Blutplasma regelmäßig eine Zunahme seines Wassergehaltes.

Der Leydenschen Auffassung der Frage kann trotz scharfer Skepsis nicht widersprochen werden. Im Fieber bzw. auf Grund von Infekten findet Wasserretention statt; die vermehrten Verbrennungen führen zwar zu einer Einschmelzung der Körpersubstanz im Fieber; diese tritt in der Regel erst nach der Entfieberung hervor, da sie von der Wasserretention zunächst überlagert ist. Mit der Krise schwindet die Wasserretention, und so kommt es, daß nunmehr erst der wahre deletäre Einfluß der Erkrankung auf die Körpersubstanz zutage tritt. Auch dem Auge des Laien entgeht diese Veränderung nicht. Er pflegt nach der Entfieberung den Krankgewesenen schlecht aussehend zu finden, während er zur Zeit des Fiebers — auch ohne rote Wangen — voller erschien.

Dies scheint das gesetzmäßige und häufigste Verhalten zu sein. Zu Leydens Zeit stand das Fieberproblem als solches im Zentrum der Aufmerksamkeit. In der letztvergangenen aber und auch unserer Zeit tritt es zurück hinter dem Problem der Infektion als solchem.

Hier hätten die Anschauungen Meyer-Bisch' einsetzen und von hier aus die Verbindung zum Tuberkuloseproblem suchen können. Es ist nach allem bisher Besprochenen gewiß ersichtlich, daß es sich nicht allein um ein Tuberkuloseproblem, sondern um ein allgemeines Infektionsproblem handelt. Die Besonderheiten der Stellung des Tuberkuloseinfekts in der Frage des Wasserhaushalts im Vergleich beispielsweise zur kruppösen Pneumonie ruhen fraglos ausschließlich in der Verschiedenartigkeit des allgemeinen pathologischen Vorgangs. Wie schon erwähnt, existiert eine solche Verschiedenartigkeit auch zwischen den Verhältnissen des Wasserhaushalts bei der Grippepneumonie und der kruppösen Pneumonie, wobei der Wasserhaushalt bei der Grippe dem bei der Tuberkulose näher steht als dem bei der kruppösen Pneumonie. Mit Wahrscheinlichkeit ließe sich für jeden Infekt eine besondere Einwirkung auf den Wasserhaushalt feststellen, die Einwirkung auf ihn überhaupt aber scheint allen gemeinsam zu sein. Wenn auch Meyer-Bisch grundsätzlich die Beziehung zu der Frage Leydens, Sandelowskys usw. ablehnen zu können glaubt, weil es sich bei diesen um das Fieber handelte, der Vorgang des Fiebers sich aber für seine Beobachtungen als ganz gleichgültig ergeben habe, so kann dem nicht beigepflichtet werden; es wäre dies ein Streit um Worte. v. Leyden hielt es für ein Fieberproblem; heute müssen

wir es — dafür ist Meyer-Bisch selbst Kronzeuge — für ein Infektionsproblem halten.

Am frühesten hat wohl Behring auf die Zusammenhänge zwischen Tuberkulose und dem Wasserhaushalt aufmerksam gemacht und sie in häufigen Gesprächen mit seinen Freunden besonders gerne zum Ausdruck gebracht. Die Mitteilung hierüber verdanke ich meinem verehrten Lehrer von Romberg, der sie unmittelbar von Behring empfangen hat. Nach Behring ist es eine bekannte Erfahrung jedes versierten Tierzüchters, seine jungen Rinder zu Beginn einer tuberkulösen Infektion so zunehmen zu sehen, daß er sie in diesem Augenblick am besten und vorteilhaftesten zum Verkauf bringen könnte. Behring verfolgte und bestätigte diese Tatsache selbst und sah sie als die Folge von Wasserretention im Bindegewebe an; sie wurde ihm zum Ausgangspunkt seiner Auffassung von der Bedeutung des Bindegewebes bei der Tuberkulose.

Sehen wir nun bei Meyer-Bisch, der in Verfolg der Saathoffschen Beobachtung über die körpergewichtssteigernde Wirkung des Tuberkulins die Frage des Wasserhaushalts der Tuberkulose anging, leichte Tuberkulosen sich im Wasserhaushalt überhaupt verhalten wie bei Tuberkulinreaktionen, d. h. von Wasserretention begleitet, schwere Formen hingegen umgekehrt, d. h. mit Eintrocknung reagieren, so setzt sich für uns die Leydensche Lehre fort; die Gewebe der Infizierten reagieren gesetzmäßig mit Wasserretention auch bei der Tuberkulose. Ist aber die Erkrankung in das Stadium der mehr oder weniger ausgesprochenen Wehrlosigkeit von seiten des Organismus getreten, so kehrt sich das Verhältnis um; der Wasserhaushalt des Körpers wird negativ, starke Körpergewichtsverminderung geht parallel einer Wasserverminderung der Gewebe und des Blutes.

Hier liegt sicherlich ebensosehr ein Problem des Eiweißstoffwechsels wie des Wasserhaushaltes. Bei der Tuberkulose, der im Vergleich mit allen anderen Infektionen so vielgestaltigeren Infektionskrankheit liegen naturgemäß die Verhältnisse besonders kompliziert. Aber alle Fragen, die sich mit dem Wasserhaushalt der Tuberkulose beschäftigen, sind zugleich Fragen des Problems der Infektion überhaupt dem Wasserhaushalt gegenüber.

c) Wasserretention auf vegetativ nervöser und neurotischer sowie endokriner Grundlage.

I. Eine besonders merkwürdige Beobachtung ist die folgende, bisher unveröffentlicht gebliebene: Längeres Verweilen in ruhiger, orthostatischer Haltung, wie z. B. bei langen Eisenbahnfahrten, ist bei Tage ohne deutlich erkennbaren Einfluß auf das Volumen der tiefst gelegenen, dem hydrostatischen Druck am stärksten unterworfenen Körperteilen, d. h. der Beine. Messungen werden zwar stets am frühen Morgen, d. h. nach der liegend verbrachten Nachtruhe geringere Maße ergeben als abends, aber zu ödematösen Zuständen kommt es doch nur bei ausgesprochenen lokalen oder allgemeinen Zirkulationsstörungen, wie bei Plattfuß oder bei leichten Graden von Herzinsuffizienz. Wird dagegen trotz völliger horizontaler Ruhe bei Tage eine Eisenbahnfahrt in orthotischer Haltung bei Nacht gemacht, wobei geschlafen wird, so wird oft eine deutlich

erkennbare Schwellung über den Knöcheln und über den Tibien mit Dellenbildung beim Fingerdruck bemerkt; Wasserretention Ödembildung wird erkennbar.

Die Bedingungen dieses Versuchs sind nicht so ganz eindeutig. Indessen ist an folgendes zu erinnern: Manche Personen empfinden nach dem Schlafe und beim Aufwachen „dicke" Finger und Hände; sie können diese Glieder nicht so leicht bewegen als sonst. Diese lassen ihre Gedunsenheit auch ohne weiteres mit dem Auge erkennen. Fingerringe schnüren stärker ein als im Laufe des Tages. Oder an Stellen, auf denen sie gelegen haben, im Gesicht, an den Armen machen sich tiefere Eindellungen in der Haut, Furchungen geltend, die erst mit der Toilette und der damit verbundenen mannigfaltigen Bewegung wieder verschwinden. Letztere Störung findet sich vor allem dann, wenn vorher erregende Einflüsse auf das Nervensystem stattgefunden hatten.

Der Zustand des Schlafes also führt zu Wasserretentionen in den sichtbaren Geweben, d. h. in der Haut. Diese kommen deutlicher zur Erscheinung, wenn sie zugleich dem hydrostatischen Druck stärker unterliegen als andere.

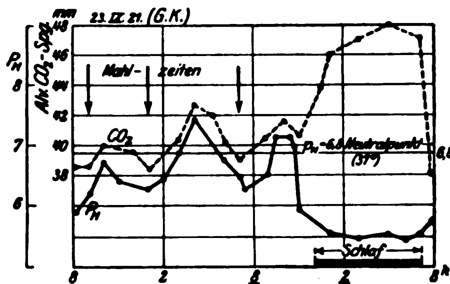


Abb. 17. Einfluß der Mahlzeiten und des Schlafes auf p_H im Urin und CO_2 in der Alveolarluft.

Auch im Blute ist diese Retention deutlich erkennbar. Das Blutplasma ist direkt nach dem Schlafe wasserreicher als im wachen Zustand; es büßt diesen Wasserreichtum desto rascher ein, je intensiver die psychische Innervation der Vasomotoren zur Geltung kommt (W. H. Veil). H. Quincke beobachtete bei normalen Versuchspersonen die Abscheidung eines dünnen reichlichen Morgenharns, also eine morgendliche Polyurie, und ist geneigt, dieses Phänomen auf die W. H. Veilschen Beobachtungen des vermehrten Wassergehaltes des Blutes zu beziehen.

Diese Wasserretention im Blute im subkutanen Gewebe während des Schlafes steht in einem gewissen Gegensatz zu der Tatsache des starken insensiblen Gewichtsverlustes bei Nacht (Meyer-Bisch), andererseits aber in Parallele zu der Verminderung des Nachtharns im Gegensatz zum Tagharn, der physiologischen nächtlichen Oligurie. Es wird sich also lediglich um intermediäre Verschiebungen handeln können, weniger um positive Retentionen, die den Gesamtorganismus betreffen. Immerhin ist aber bei der von Meyer-Bisch hervorgehobenen Körpergewichtszunahme des Abends gegenüber dem Morgen auch die kürzere Frist zwischen Mittagessen und der abendlichen Liegezeit vor dem Abendessen (6 Uhr) als zwischen Abendessen von 7 Uhr abends und 7 Uhr früh zu berücksichtigen, dann aber die starken Kohlensäureverluste, die bei Nacht durch die Lunge stattfinden und die unter anderem auch aus der hohen Kohlensäurespannung des arteriellen Blutes bei Nacht hervorgehen im Gegensatz zum Tage (H. Straub und Beckmann, W. H. Veil und G. Endres). Der intermediären Wasserretention läuft eine Retention von Alkali parallel, die gleichfalls nicht unbeträchtlich ist und sich in einer erheblichen Säuerung des Urins äußert (W. H. Veil und G. Endres). Die Ionenbewegungen gehen aus beifolgender Abb. 17 hervor.

Fassen wir den Schlaf als einen vorwiegend nervösen Zustand auf, so wäre auch die Veränderung im intermediären Wasserhaushalt kurz als eine nervöse zu bezeichnen. Es steht hier noch ein weites Forschungsgebiet offen.

II. Entfettungskuren bei Frauen im Stadium der Geschlechtstüchtigkeit lassen regelmäßig in der prämenstruellen und beginnenden menstruellen Zeit trotz aller Mittel zur Herabsetzung des Körpergewichts ein Stationärbleiben oder eine Zunahme erkennen. Diesem Zustand der Körpergewichtskurve folgt ein Abfall am Ende der Menses oder nach Abschluß derselben. Mit größter Wahrscheinlichkeit ist diese, auch sonst im Leben der Frau zur Zeit der Menses beobachtete Steigerung des Gewichtes auf Wasserretention im Zusammenhang mit den endokrinen Vorgängen zu sehen. Wir kennen ihre weitere Ätiologie noch nicht.

III. Besondere Bedeutung erlangen solche Wasserretentionen bei Störungen vegetativ neurotischer und endokriner Art im Zusammenhang mit Dysfunktion, aber keineswegs sicherer oder auch nur wahrscheinlicher Afunktionen der Ovarien, sowie im Zusammenhang mit leichtem Thyreoidismus ohne Basedoweinschlag (W. H. Veil). Unter dem Einfluß von Ovarialextrakten im ersteren, von Kalziumchlorid und kleinsten Joddosen im 2. Falle wurden die zeitenweise exorbitanten Wasserretentionen vermindert. Vermehrung der Salze in der Nahrung, alkali- wie kohlehydratreiche Ernährung vermehrte die Neigung zu der Wasserretention. Hierher gehört wohl auch der so interessante jüngst von P. Jungmann publizierte Fall von allgemeinem Hydrops bei Hypophysenerkrankung (Tumor mit Asexualismus, psychischer Debilität, konzentrischer Einschränkung des Gesichtsfeldes für Farben usw.). Der Wasser- und Mineralhaushalt zeichnete sich neben dem Bestehen des Hydrops durch eine starke Verwässerung des Blutes und ganz exorbitanter Chlorverminderung des Plasmas aus. Die Gewebe waren in diesem Falle nicht nur hydropigen, sondern in erster Linie chloraffin, wie aus dem niederen Chlorgehalt des Plasmas und der beträchtlichen Hypochlorurie hervorgeht.

Auch in dem erwähnten Falle von ovarieller Dysfunktion W. H. Veils bestand Neigung zu Hypochlorämie und Hypochlorurie.

Ebenso gehört der Fall von Tatuchescu, bei dem die Sektion völlig normale Nieren zeigte, trotzdem ein mächtiger Hydrops mit starker Chlorretention bestanden hatte, sowie der Fall von Wyß und vielleicht auch der Fall Staehelins hierher. Tatuchescu spricht von „chlorurischer" Diathese.

Angesichts der Tatsache, daß der Chlorstoffwechsel zentral beeinflußbar ist (s. Tab. 29, in der eine tagelang anhaltende Hypochlorämie mit extremer Hypochlorurie bei „Pseudourämie" [sive „zerebrale Krise"] dargestellt ist) und angesichts der durch Jungmann neuerlich exemplifizierten Chloridstörung durch Hirntumor müßte sich die Lehre von der nervösen Beeinflussung nicht nur der renalen Funktion, sondern vor allem des mineralischen und Wasserhaushalts der Gewebe Geltung verschaffen können.

IV. Auch die Neigung des Zuckerdiabetikers zur Wasserretention und zu Ödemen ist hier anzuführen. Auf die Mineralstoffwechselstörung des Diabetikers wurde bereits gelegentlich der diabetischen Polyurie hingewiesen. Seine Neigung zu Ödembildung vor allem bei der Darreichung von Alkali oder bei Kohlehydratkuren war von jeher Gegenstand der Erörterungen (Widal und Lemierre, Weill, Blum,

v. Wyß u. a.). Krehl spricht sich für die Diabetikerödeme dahin aus, daß besondere Bedingungen an den Geweben erfüllt sein müßten. Schittenhelm und Schlecht sind geneigt, sie auf eine Stufe mit dem Inanitionsödem zu setzen. Sicherlich trifft die Vorstellung der Inanition zu; jedoch ist die Abweichung der Diabetikerödeme und der Ödemkrankheit eine erhebliche. Der Diabetiker zeigt im Zustand der Ödembildung regelmäßig einen Rückgang der Diurese, was für den Kriegsödematösen nur ausnahmsweise zutrifft. Dasselbe gilt vom Kochsalzgehalt seines Urins. Daneben aber kommt doch die leichte Beeinflußbarkeit des Diabetikerödems gegenüber dem Kriegsödem in Betracht. Viel näher liegend ist die Erinnerung an die Alkali- und Kohlehydratödeme der Säuglinge. Der Zustand der Gewebe der Säuglinge prädisponiert unter diesen Bedingungen stets zur Wasserretention, der des Erwachsenen nur noch in Ausnahmefällen, zu denen der Zustand des Diabetikers gehört.

Wenn auch Falta und Quittner darauf hinweisen, daß das Bikarbonatödem des Diabetikers ein Chloridödem sei, da es reichlich Chloride beherberge, so ist doch daran festzuhalten, daß es die alkalischen Valenzen sind, die das Ödem des Diabetikers auslösen, Natriumbikarbonat sowohl wie die verbrennbaren Kohlehydrate (Hafer), nicht aber das neutrale und indifferente Kochsalz. Die Frage ist nicht so zu stellen, wie sie bisher meist gestellt wurde (Pfeiffer, Labbé u. a.): gibt es ein Natriumödem, ist die Partialfunktion der Niere für Na oder Cl gestört, sondern liegen die Verhältnisse in den Geweben derart, daß sie Alkali zurückhalten. Die Wasserstoffionenkonzentration und der CO_2-Gehalt der Gewebe muß hier eine ganz entscheidende Rolle spielen. Immer sind es wohl die Azidotiker und Schwerkranken, deren Gewebe Alkaliaffinität aufweisen. Wichtig ist für diese Beobachtungsweise, daß es v. Wyß gelang, solche Alkaliödeme durch Darreichung größerer Mengen verdünnter Salzsäure (10 ccm) rasch zu beseitigen.

V. Endokrin veränderte Fälle oder Fälle mit pluriglandulären Störungen, weisen zumeist eine Neigung zu Wasser- und Kochsalzretention auf. Sie verhalten sich hierbei wie Fieberkranke, bieten eine erhebliche Vermehrung der extrarenalen Wasserabgabe dar, so daß die schon oben erwähnte Form der Oligurie entsteht (Tab. 28). Es ist diese Störung deshalb nicht leicht verständlich, weil, während der oligurische Harn stark sauer ist, bei ihnen die Gewebe lange Zeit hindurch große Mengen von Alkalien, nicht nur von Kochsalz zu verschlucken scheinen. Ihr Körper ist meist besonders muskelarm, besitzt dafür große Fettdepots vorwiegend im Bereich der unteren Extremitäten, in denen er gewaltige Wassermengen stapeln kann. Diese zeichnen sich durch subkutan besonders scharfes Hervortreten der Fettgewebsteile ab. Die Wasserstörung beschränkt sich auch keineswegs nur darauf, daß intermediäre Verschiebungen der renalen und extrarenalen Wasserausscheidung besteht, sondern daß ziemlich häufig auch wirkliche Retentionen auftreten. Den Stoffwechsel solcher Menschen zu durchschauen, gehört zu den kompliziertesten Aufgaben, die es für den Arzt gibt. Wirkt man nun mit irgendwelchen Mitteln, wie beispielsweise mit rasch wirkender Digitalismedikation (intravenöse Injektion von Digipurat oder Strophanthin) ein, von der neuerdings bekannt geworden ist, daß sie nicht nur kardial und renal wirkt, sondern auch in das

Ionengleichgewicht eingreift (W. H. Veil), so sieht man die bisher niedrige Kohlensäurespannung im Blute ansteigen und den bisher stark und dauernd sauren Urin alkalisch werden (Zunahme der P_H). Es zeigt sich an diesem Verhalten, welche Kohlensäurereserven in solchen Geweben liegen müssen, die dann unter Mitnahme der sie bindenden Alkalien den Körper verlassen. Trotzdem in diesen endokrinen Fällen die Wasserretention nicht in den Gewebslücken, sondern in den Gewebebestandteilen selbst stattfindet, so verhalten sie sich doch in

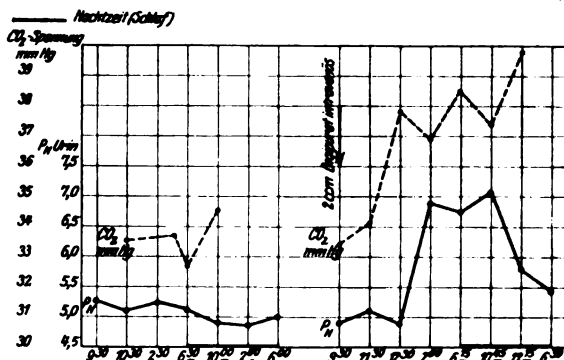


Abb. 18. Wirkung einer intravenösen Digipurateinspritzung auf eine endokrine Retentionsstörung mit Umstimmung der P_H im Urin und Steigerung der CO_2-Spannung des arteriellen Blutes.

Beziehung auf ihr Ionengleichgewicht wie Prototyps der Wasserretention überhaupt.

Es ist mir wahrscheinlich, daß die verschiedenen Formen der endokrinen Wasserhaushaltsstörung, d. h. Wasserretentionsneigung unter analogen Erscheinungen vor sich geht. Auch hier ist bisher noch so gut wie keine Vorarbeit vorhanden.

d) Der renale Hydrops.

I. Aufhebung der Nierentätigkeit hat keinen eigentlichen Hydrops zur Folge, wenigstens nicht in einer leicht erkennbaren Form. Dieses gilt sowohl für die Entfernung der Organe im Experiment als auch für ihre Vergiftung, die zur Anurie führt. Und doch ist für solche Fälle, beispielsweise für den Sublimatvergifteten anurischen Menschen deutlich, daß trotz völliger Nahrungskarenz, die mit den gastrischen und oralen Störungen infolge der Sublimatläsionen der Schleimhäute zusammenhängen, eine Gewichtsabnahme entsprechend den bedeutenden insensiblen Gewichtsverlusten nicht eintritt, sondern daß eine Art von Starre des gesamten Wasserhaushalts vorliegt (W. H. Veil). Die Abb. 19 gibt diese Verhältnisse deutlich wieder: Der mit Sublimat vergiftete Körper hält sein Wasser insgesamt fest; nicht nur die Wasserabgabe aus der Niere ist behindert, sondern auch die Wasserabdunstung aus Haut und Lunge sistiert völlig. Im Organismus findet in umfangreichem Maße eine Bindung für Wasser statt. Kommt es zur Heilung eines solchen Falles von Sublimatvergiftung (Abb. 20), so sieht man wie die Körpergewichtsstarre in dem Augenblick nachläßt, in dem die Diurese wieder in Gang kommt. In dem in Abb. 20

dargestellten Beispiel sieht man, wie, nachdem die Diurese zunächst wieder flott war, unter dem 16. 5. 17 diese neuerlich wieder stockte und sofort mit einem Körpergewichtsanstieg einherging, bis die Diurese in der begonnenen günstigen Weise weiterging. Wenn man weiß, wie minimal die renale Wasserabgabe eines im Hungerzustand befindlichen Menschen ist, so müßten diese Verhältnisse wundernehmen; zeigen sie doch, daß mit dem Augenblick der Nierenstörung der Gesamtorganismus bezüglich seines Wasserhaushalts sich umstellt. Der Nierenfunktion erscheint angekettet die Funktion der extrarenalen Wasserausscheidungsorgane oder aber die Niere und diese stehen unter einem dritten Einfluß, dem Einfluß der Volhardschen

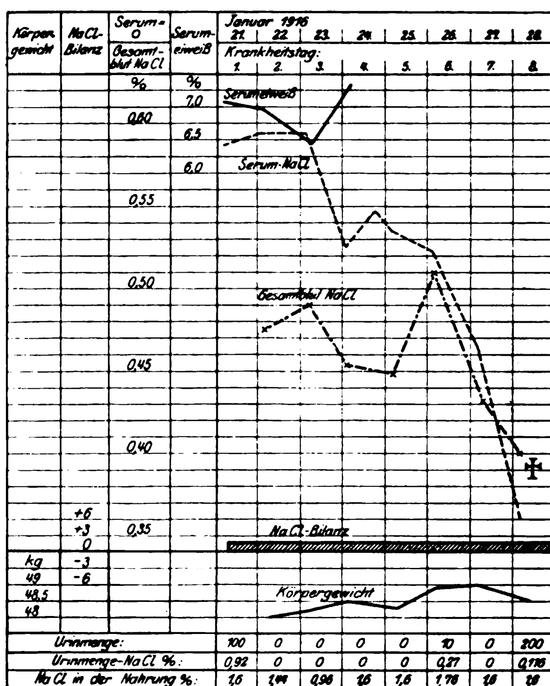


Abb. 19. Starre des Wasserhaushalts bei Sublimatvergiftung; trotz praktisch völliger Nahrungskarenz kein insensibler Gewichtsverlust.

„Vorniere", worunter alles das verstanden wird, was Austauschverhältnisse in den Geweben und zwischen den Geweben heißt; die Nierenzellen scheiden nicht ab, wenn die Funktion der Austauschverhältnisse es nicht zuläßt, und dasselbe gilt von den Schweißdrüsen und den Endothelien der Lungenkapillaren.

Die Bedeutung der „Vorniere" für solche Fälle erhellt aus der in Abb. 20 abzulesenden Tatsache, daß eine Retention von größeren Wassermengen im Blut nicht stattfindet. Hämoglobin und Serumeiweißgehalt zeigen keine wesentliche Abweichung. Dagegen wandert reichlich Kochsalz aus dem Blut in die Gewebe ab; die Bindung des Wassers in der Vorniere erheischt also auch Kochsalz. Zugleich mit dem Wiedereinsetzen der Diurese erhöht sich der Kochsalzgehalt des Plasma und ganz erheblich auch der Eiweißgehalt. Man würde

von einer Bluteindickung reden können, wenn nicht die Hämoglobinbestimmung ziemlich gleichbleibende, eher etwas abgeschwächte Werte ergäbe, aus denen man eher auf eine langsam Platz greifende Blutverdünnung schließen möchte. Nichts zeigt so sehr, wie gerade eine solche Beobachtung, die Unzulänglichkeit unserer Methode, den Mangel an Blutmengenbestimmungen, andererseits aber die geringe Ausbeute der neuerlich viel diskutierten Auffassung Nonnenbruchs, als gestatte die Beurteilung nach der Hämoglobinkonzentration einen wirklichen Einblick in die Konzentrationsverhältnisse überhaupt. Für die Verhältnisse der Diurese sagt uns die Eiweißkonzentration des Plasmas immer mehr und Wichtigeres aus als die an Hämoglobin. Was wechselnd ist, Blutkörperchen oder Eiweiß des Blutes, wer vermöchte es zu sagen, wenn scheinbar auch die größere Konstanz den Blutkörperchen zuzukommen scheint;

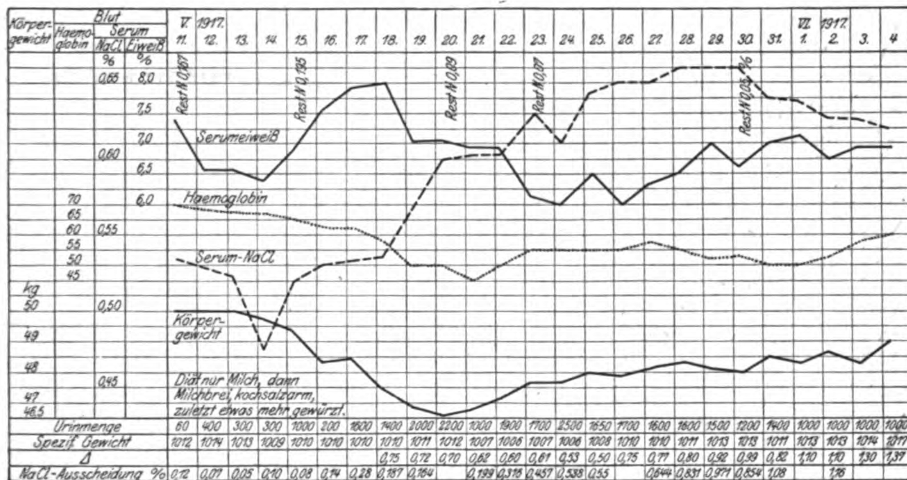


Abb. 20. In Heilung übergehende Sublimatvergiftung mit Körpergewichtsstarre zu Beginn, nach Ingangkommen der Diurese starker Körpergewichtsabnahme trotz zunehmender Nahrungskonsumption.

früher hatte man die gegenteilige Meinung von diesen Dingen (Cohnstein und Zuntz).

Das alles sind aber Nebenfragen gegenüber der grundlegenden Beobachtung, die das Beispiel für die Beziehung des Gesamtwasserhaushalts zu der Funktion der Niere und Vorniere enthält und gegenüber der Tatsache, daß hier zwar Wasserretention, aber kein eigentliches Ödem zustande kam.

Daß Anurie überhaupt weder beim Menschen noch bei Versuchstieren notwendigerweise mit Ödemen gepaart ist, ob es sich um Nephrektomie, Verlegung oder Vergiftung handelt, ist bekannt (v. Noorden, Bence, Volhard [S. 1252 des Handbuchs] u. a.).

Künstliche Bedingungen, wie sie durch Überladung des Blutes mit Kochsalzlösung geschaffen werden, müssen bei diesen Betrachtungen ganz ausscheiden. Ihr Ausfall bedeutet für das Verständnis der Wirklichkeit nicht sehr viel. Im übrigen aber erinnern wir uns daran, wovon bereits im Kapitel über

die Polyurie die Rede war, daß ein Mißverhältnis zwischen funktionstüchtigem Nierenvolum und Gesamtorganismus mehr und mehr das Verhältnis der Arbeitsteilung im Sinne der Anheimgabe der exzernierenden Funktionen der gesamten Körperzellen an die Nierenzellen aufhob und den Körperzellen und Körpergeweben ihre Selbständigkeit in dieser Beziehung zurückgab. Was heute auf Grund der Kochsalzdurchspülungsversuche im Tierexperiment bei vergifteten oder völlig beseitigten Nieren mit Veränderung der Gefäßfunktion bezeichnet wird (Schlayer, Volhard u. a.), das läßt sich auch unter diesem Gesichtspunkt verstehen.

Sucht man nach klinischen Beziehungen zu den auf Grund der Sublimatvergiftung gekennzeichneten Verhältnissen, nach Beziehungen, die außerhalb von solchen Vergiftungszuständen zur Beobachtung kommen, so trifft man auf eine Anzahl von nephropathischen Fällen, bei denen ähnliche Bedingungen erfüllt sind, wie sie die Sublimatniere in krassester Form aufweist: Wasserretention der Gewebe, eventuell mit einer Andeutung von Ödemen ohne Verwässerung des Blutes, Retentionen sowie Ödeme zunächst in mäßigen Grenzen bleibend, jedenfalls aber nicht in der Universalität eines Hydrops auftretend, wie wir ihn von der glomerulären Nephritis her kennen. Einschlägige Fälle berichtete schon Achard, später Volhard (Keller) und W. H. Veil. Am häufigsten kommt es zu einer derartigen Störung des Wasserhaushalts infolge von Nierenerkrankung im Anschluß an eine Infektionskrankheit, wie Diphtherie, Grippe, Pneumonie, Tuberkulose und Lues. Die reinen Formen derartiger Fälle sind aber verhältnismäßig selten.

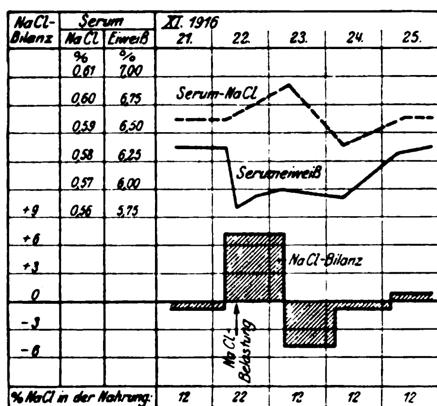


Abb. 21. Physiologische Kochsalzretention in einem Falle von leichter tubulärer Nephropathie, als Antwort auf eine probatorische Kochsalzbelastung.

Prüft man den Wasserhaushalt solcher Fälle, so findet sich ebenfalls eine gewisse Starre, ohne daß die Zusammensetzung des Blutes bezüglich Wasser- und Kochsalzgehaltes wesentlich von der Norm abweicht. Die Kochsalzbelastung geht unter einer „physiologischen“ Kochsalzreaktion von seiten des Blutes einher, d. h. vorübergehender starker Hydrämie unter einer ebenfalls rasch ablaufenden Hyperchlorämie (Abb. 21).

Ich möchte dieser Art von Beobachtung der Reaktion im Kochsalzstoffwechsel bei weitem den Vorzug vor den ausschließlichen Bilanzuntersuchungen geben, auf Grund derer Schlayer seine Schlüsse für die pathologische Physiologie dieser Dinge zieht, besonders im Hinblick darauf, daß es sich bei den Bilanzversuchen eigentlich doch immer in den Fällen ausgesprochener Nierenstörung um quantitative Verschiedenheiten handelt.

Was die genannten Fälle allgemein pathologisch charakterisiert, ist die reine Gewebsreaktion ohne Mitbeteiligung erkennbarer

Störungen von seiten des Blutes und des Gefäßsystems. Aus der raschen Abwanderung zugelegter Wasser- oder Kochsalzmengen aus dem Blut ins Gewebe schon auf Veränderungen der Kapillaren zu schließen, ist meines Erachtens unberechtigt. Indessen sei hierüber an die Ausführungen Hülses erinnert (s. S. 758), wonach Folgeerscheinungen des Präödems im Bindegewebe an den Kapillarendothelien natürlich sind; an ihrer sekundären Bedeutung ist festzuhalten. Am schärfsten wurde der genannte Typus schon vor 20 Jahren durch Achard erfaßt, der auf den dritten Faktor aufmerksam machte, der im Chlorstoffwechsel neben Blut und Niere berücksichtigt werden müsse, nämlich auf die „interstitiellen Momente" (Gewebe). In der Niere selbst entsprechen diesen Vorgängen Veränderungen der Nierenepithelien, der Tubuli, degenerativer Art, auch hier also Gewebserkrankung der Niere, keine Gefäßerkrankung; tubuläre Nephritis oder Nephrose ist die bekanntlich für sie geläufige moderne Bezeichnung.

Diese Erkrankung, diese Störungen können nun auch in seltenen Fällen bedeutenden Umfang annehmen. Sie können einen Hydrops großer Ausdehnung bedingen und entsprechen dann dem, was von Volhard und Fahr als besonders charakteristische Erkrankung, die chronische Nephrose meist genuiner Ätiologie, so meisterlich dargestellt wurde.

Nach Volhard wird das Krankheitsbild der klassischen Nephrose beherrscht von der Wassersucht. Es hieße den Tatsachen Gewalt antun, wollte man die leichten akuten Grade der Krankheit, wie sie eingangs geschildert wurden, prinzipiell von der Krankheit abtrennen. Gerade die Beachtung der im vorhergehenden ausgeführten Ableitung der pathologisch-physiologischen Vorgänge bringt die tubuläre Störung unserem Verständnis näher, die Vorgänge also, die zunächst mit echtem allgemeinen Hydrops nicht verbunden sind. Nichts liegt aber der Annahme von zunächst lediglich graduellen Unterschieden zwischen der Körpergewichtsstarre und einem hydropischen Zustand im Wege.

Greift man die wesentlichen Punkte der schweren Volhardschen — „nephrotischen" — Ödemformen heraus, so ist zunächst die chemische Zusammensetzung der Ödemflüssigkeit zu erwähnen. In ihrem Eiweißgehalt bewegt sie sich dauernd unter 0,1% (Volhard, Beckmann u. a.). Sie erinnern in dieser Beziehung an die Kriegsödeme und sind den Amyloidödemen völlig gleich. Mit Vorliebe beteiligen sich auch die serösen Höhlen an dem Hydrops. Beimengung von Lipoiden, deren Herkunft nach Volhard ausschließlich eine renale sein soll, gibt ihnen ein pseudochylöses Aussehen.

Ein zweites wichtiges Moment ist die geradezu exorbitante Verarmung des Blutes an Eiweiß, daneben ein häufig besonders niedriger Gehalt an molekularen Substanzen überhaupt; so fand Beckmann Gefrierpunktserniedrigung von beispielsweise — 0,50. Es entspricht also dem eiweißarmen Transsudat eine Hydrämie auf Grund von Hypalbuminose höchsten Grades. Monate- und jahrelang zeigen diese Fälle dasselbe niedere spezifische Gewicht ihres Blutplasmas mit 4,5 bis 5,5% Eiweiß. Ihre Blutkörperchenkonzentration kann dabei normal sein, ist aber auch häufig erniedrigt, vermutlich auf Grund einer echten Anämie, die eine Parallele zu den übrigen kachektischen Symptomen darstellt.

Der Eiweißgehalt des Urins kann ein fast ebenso hoher wie der des Blutes sein und damit gegen den Eiweißgehalt der Gewebsflüssigkeit stark

abstechen. Es könnte scheinen, als sei mit der schweren degenerativen Erkrankung der Tubuliepithelien eine Hemmung in den Gefäßschlingen des Glomerulus weggefallen, die nun für Eiweiß fast ungehemmt durchlässig werden. Der Wasserabstrom aus den Nieren ist ein sehr geringer, monate- und jahrelang kann die hochgradige Oligurie anhalten. Der Wasserversuch fällt in den einzelnen Stadien der Erkrankung nach Volhard ganz verschieden aus, er kann sich durchaus verhalten wie der Wasserversuch beim Kriegsödem, der aus den oben erwähnten Beobachtungen Schittenhelms und Schlechts hervorgeht.

Sehen wir von dem hohen Eiweißgehalt des Urins ab, und wenden wir unsere Aufmerksamkeit ausschließlich dem Ödem selbst zu, so ist es die Analogie mit dem Kriegsödem, die hier frappiert. Das veränderte Fixationsvermögen der Gewebe für Wasser und Salze ist der wesentliche Grund für die hydropische Dyskrasie des Kriegsödems. Die chemische Zusammensetzung der beiden Ödemformen ist durchaus gleichartig.

Sehen wir die deletäre Wirkung irgendeines Toxins auf die Nierenepithelien als das Grundlegende der Erkrankung an, als nächste Folge der Zerstörung im Aufbau der Nierenepithelien aber die Wirkung auf den Stoffhaushalt der Körperzellen insgesamt, der eine Art von Insuffizienzzustand ist, wie wir das vom Kriegsödem her auf Grund mangelhafter Nahrungszufuhr wissen, so würden wir diese renale Ödemform verstehen und würden auch alle Schwankungen in dem hydropischen Zustand, die uns Volhard schildert, als für unser Verständnis geklärt betrachten können. Alles jedenfalls spricht für das eine, daß wir bei dieser Ödemform so wenig wie beim Kriegsödem in erster Linie von einer Alteration der Gefäßfunktion sprechen dürfen, sondern daß wir sie als den Ausdruck einer Gewebsstörung hinnehmen müssen, dann aber, wenn wir einen renalen Hydrops finden, der die Qualitäten des nephrotischen bezüglich Eiweißarmut usw. besitzt, wir ihn als einen nephrotischen gelten lassen sollten.

II. Der eben geschilderten renal bedingten Ödemkrankheit steht eine zweite gegenüber, die sich in allen wesentlichen Punkten von der ersten unterscheidet. Schon im äußeren Anblick der Kranken sind gewisse Gegensätze deutlich. War das Kolorit des Gesichtes im ersten Falle gelb und fahl, anämisch, der Eindruck des ganzen Körpers hinfällig, der Turgor schlaff, so ist der der zweiten Gruppe gedunsen, gespannt, eher etwas zyanotisch, blaß, schwerer krank als die erstere und doch kräftiger, weniger hinfällig. Es ist die Ödemkrankheit der Glomerulonephritiden.

Ein wesentlicher objektiv greifbarer Punkt der Abweichung ist der hohe Eiweißgehalt der Ödemflüssigkeit. Er repräsentiert das Symptom der Alteration der Gefäße. Nicht nur Wasser, sondern vor allem Eiweiß findet sich in großen Mengen außerhalb der Blutbahn. Das ist das prinzipiell Besondere an dieser Ödemform.

Bei den gewaltigen Massen der vorhandenen Ödemflüssigkeit, die nach der Körpergewichtskurve zu schließen 20—30 kg betragen kann, ergibt sich bei einem Mindestgehalt von 1% Eiweiß ein Gesamtödemeiweißgehalt von mindestens 200—300 g Eiweiß, also nicht viel weniger als unsere gesamte Blutbahn beim Normalen an Eiweiß birgt. Hieraus läßt sich leicht ein Begriff machen

von den Ansprüchen, die in solchen Fällen zur Herstellung der Eiweißmengen an den Organismus gestellt werden. Würde das Ödemeiweiß nur ausgewandertes, nicht sofort ersetztes Bluteiweiß sein, so müßte die Hypalbuminose des Blutes ganz andere Grade aufweisen, als de facto nachweisbar ist. Das Ödemeiweiß muß also größtenteils neugebildet werden.

Wir kennen die Größe des definitiven Eiweißverlustes aus dem Blute dieser Fälle nicht. Sie scheinen nicht groß im Gegensatz zu den nephrotischen Hypalbuminosen; dagegen ist der Wassergehalt des Blutes erhöht, die Werte der Erythrozyten sind fast stets erheblich herabgesetzt, um mindestens 20%, desgleichen diejenigen für das Serumeiweiß. Gelegentlich finden sich Fälle, in denen die Erythrozytenzahlen hoch sind (Volhard, Nonnenbruch); wir wissen nicht, welche Momente es sind, die die einzelnen Komponenten isoliert zu beeinflussen vermögen.

Auch die molekulare Konzentration des Blutes ist eine andere als die der vorigen Gruppe. Sie liegt an der oberen Grenze der Norm oder ist erhöht. Ihr schließt sich der Kochsalzgehalt an. Es besteht in frischen Fällen immer eine Hyperchlorämie. Kochsalz-, Wasser- und vielleicht auch Eiweißvermehrung im Blute charakterisieren die Erkrankung.

Von Widal wurde die Aufmerksamkeit ganz besonders dieser Form des Ödems zugewandt. Er sprach von „Chlorämie“, ohne irgendeine Retention im Blute vorauszusetzen, und wollte die hohe Bedeutung zum Ausdruck bringen, die dem Kochsalzkomplex für sie zukommt. Belastung mit Chlor bedeutet Verschlimmerung, Bedrohung des Lebens dieser Fälle, denn nach Widal ist die Störung eine Chlorausscheidungsstörung und sekundär folgt der Chlorretention die Wasserretention. Widal und mit ihm H. Strauß stifteten großen Nutzen mit der von ihnen aus der Praxis begründeten Anschauung für die Praxis.

Die theoretische Grundlage dieser Chlortheorie des glomerulärnephritischen Ödems erwies sich aber, als ihr erst mit exakten Methoden nachgegangen war, als nicht unangreifbar. Zunächst handelt es sich nur darum, daß Wasser und Salz auf Grund einer zunächst dunkeln Voraussetzung im Organismus zurückbleiben; Widal und Strauß zeigten, daß eine Belastung mit Kochsalz zu stärkerer Wasserretention führt, während die Belastung mit Wasser allein bei Kochsalzkarenz nicht im selben Maße eine Vermehrung des Ödems mit sich bringt. E. Pfeiffer aber folgte mit der Feststellung, daß in einer Anzahl von Fällen durch Darreichung größerer Mengen von Natriumbikarbonat Gewichtszunahme infolge Wasserretention (mit Oligurie), ja sogar ausgesprochenem Ödem erzeugt werden kann, die nach Aussetzen des Salzes wieder verschwinden. Widal, Lemierre und Weill beantworteten diesen Einwand mit dem Nachweis, daß de facto die Retention doch eine Chlorretention sei; denn gleichzeitig mit dem Auftreten der Natriumbikarbonatödeme schwinde das Chlor aus dem Harn, was allgemein auch wirklich zutrifft. Das Natrium an sich wirke nicht hydropigen, sondern die Wasserbindung sei speziell mit dem sekundär retinierten Chlor in Verbindung zu bringen. v. Wyß prüfte die Frage nach der Bedeutung der einzelnen Teile des NaCl-Moleküls, des Anion Cl und des Kation Na für die Ödementstehung, indem er den Einfluß von Natriumbikarbonat auf Ödem und Cl-Retention untersuchte. Schon der Normale zeigt, bei Natriumbikarbonat-Darreichung angedeutet

eine Verminderung seiner Wasserausfuhr unter Chlor- und Natriumretention und unter Vermehrung des Körpergewichtes. Unter pathologischen Bedingungen aber (Nierenerkrankung, Pneumonie, Gewebsanomalien) wurde ein hochgradiger Retentionszustand für Wasser nachgewiesen unter Retention von Na, das entweder durch Cl oder, wenn dieses nicht in genügender Menge zur Verfügung steht, durch Kohlensäure abgesättigt wird. Eine wesentlich andere Wirkung hat anscheinend die Belastung mit Kaliumsalzen (Pfeiffer, Widal), ihre Ausscheidung läuft rascher ab, „die Niere verhält sich dem Kalium gegenüber aktiver als gegenüber dem Natrium".

Es gibt keinen Versuch, der so einwandfrei bewiese, wie die von Wyßschen Versuche es tun, daß kein Ion an sich imstande ist hydropigen zu wirken und Wasser zurückzuhalten. Immer handelt es sich um das Zurückbleiben eines positiv und eines negativ geladenen Ions, im speziellen Fall des positiven Na- und des negativen Cl-Ion, ohne deren Anwesenheit das Zurückbleiben des Wassers ebensowenig möglich ist wie eine Wasserretention ohne dissoziiertes Salz.

Sucht man nach Verständnis für die Einzelvorgänge bei der Einfuhr von Natriumbikarbonat, so steht im Vordergrund die Tatsache der Retention überhaupt. Erklärenderweise bringt hierfür v. Wyß lediglich eine Disposition des Organismus zum Auftreten von Ödemen (Nierenerkrankung, Läsion der Gefäße mit krankhafter Veränderung des Körpergewebes). Wiederum muß an die Kohlehydrat- und Mineralödeme der Säuglinge erinnert werden, die uns zeigen, daß die menschlichen Gewebe ganz im allgemeinen zur Retention von Wasser prädisponiert sind, wenn man alkalische Valenzen auf sie einwirken läßt. Es ist dies nichts anderes, als der klinische Beweis für die Ellinger-Heymannsche Beobachtung der Alkaliwirkung am Pissemski-Ellingerschen Froschpräparat, in dem diese Experimentatoren zeigen, daß die Quellbarkeit der Eiweißkörper unter geringfügigster Alkaliwirkung ganz erheblich zunimmt. Die Zunahme des Quellungsdrucks der Eiweißkörper bedingt vermehrte Wasser- und Salzbindung, und so muß ja das Gewebe, auf das man Alkali einwirken läßt, eine vermehrte Wasser- und Salzbindung erkennen lassen, wie das tatsächlich v. Wyß, ebenso wie E. Pfeiffer für den Normalen gezeigt haben. Die Versuche W. H. Veils am hypochlorämischen, hyperchlorurischen Diabetes-insipidus-Kranken mit länger dauernder intensiver Alkalibelastung hatten im Prinzip dasselbe Ergebnis wie diese; auch hier trat eine Verminderung der Harnmenge auf wie beim Normalen, ohne daß aber die Harnmengen etwa normal geworden wären.

Die Gewebe des Normalen lassen die Wasserretention auf Natriumbikarbonat nicht ebenso erkennen wie krankhaft veränderte, oft auch nur leicht geschädigte Gewebe, weil vermutlich ihre Quellung nie einen so hohen Grad erreichen kann, denn im ungeschädigten Gewebe vollzieht sich der normalerweise wirksame Wasserwechsel stetig mit größter Präzision, so daß also nur der Gewebsturgor im ganzen sich vielleicht erkennbar etwas ändert, während die Ansprechbarkeit geschädigten Gewebes immer eine geringere ist, den Mechanismus des Wasserwechsels dadurch hemmt und so die Bedingungen für ein ohne weiteres erkennbares Ödem schafft. Wir sehen auch in die Zusammenhänge noch zu wenig hinein, die zwischen den einzelnen

Gewebsarten existieren. Immer ist daran zu denken, daß zu den einfachen kolloidchemischen Vorgängen eine große Anzahl anderer hinzutritt, nicht zuletzt die mechanischen Verhältnisse der Gewebsspannung und die Einwirkung des Kapillardrucks.

Mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit ist auch die Beobachtung, die v. Wyß an seinen mit Natriumbikarbonat belasteten Pneumonikern machte, für die Richtigkeit dieser Deutung zu verwenden; er glaubte nämlich den sicheren Eindruck zu haben, daß die Belastung eine verschlimmernde, die Katastrophe herbeiführende Wirkung hatte. Bei den großen Eiweißmengen, die bei der Pneumonie in der Lunge vorhanden sind, ist es wohl denkbar, daß auch diese eine Alkaliquellung erfahren, in größeren Mengen neben dem Natrium Kochsalz und Wasser retinieren, dadurch Lungen- und allgemeines Kreislaufödem hervorruft.

Für die Bilanz solcher Natriumbikarbonatversuche muß naturgemäß auch mit dem Karbonatkomplex gerechnet werden. Vielleicht wird zu seiner Bindung Ammoniak herangezogen, so daß noch stärker die chlorbindende Wirkung des Natrium zutage tritt, als dies sonst der Fall gewesen wäre. Es ist nicht Aufgabe dieser Abhandlung alle die möglichen Einzelheiten auszumalen, die hier in Frage kommen, wenn wir in diesem so unendlich verwickelten Gebiet die Bilanzen einigermaßen richtig beurteilen wollen.

Daß diese Anschauungen über die v. Wyßschen Versuche offenbar zutreffend sind, zeigt der gegensätzliche physiologische Effekt der HCl-Einwirkung und die prompte Beseitigung des Natriumbikarbonathydrops durch HCl. v. Wyß schreibt im Einklang mit der Freyschen Vorstellung von der Säurediurese der Wasserstoffionenkonzentration die besondere Bedeutung der von ihm beobachteten Wirkung zu.

Eine Erschwerung der erörterten Vorstellungsweise ist mit der geringeren Wirksamkeit des Kaliumbikarbonats gegeben. Man müßte hier a priori eine entsprechende alkalisierende und quellbarkeitssteigernde Wirkung erwarten. Hier zeigte sich nun aber, daß zu der einfachen P_H-Wirkung dieser Körper die spezifische biologische Kationenwirkung des Kalium hinzukommt, die für den Kontakt mit den Geweben mit maßgebend ist.

Sehen wir nun also als Kernpunkt der Erscheinungen des glomerulärnephritischen Hydrops den Eiweißaustritt aus der Blutbahn an, auf Grund einer Alteration der Gefäße im Sinne von Cohnheim und Lichtheim, der Kapillaren, vielleicht einer echten Kapillaritis, die in Parallele zu der Alteration der Glomeruli steht, weiterhin als wesentlich die bereits erwähnte Zunahme des gesamten Eiweißgehaltes des Körpers in freier Form, so ist, wenn wir den Quellungsdruck der Eiweißkörper mitberücksichtigen, die Wasser- und Salzansammlung die selbstverständliche Folge. Die starke Plethora serosa des Blutes mit Hyperchlorämie spricht durchaus dafür, daß das Blut selbst an den ganzen Vorgängen eigenen Anteil hat, was am ehesten mit der Vorstellung einer Kapillaritis vereinbar wäre. Je größer das Kochsalzangebot sein wird, um so ausgedehnter wird die Wasserbindung an die in die Gewebe austretenden Eiweißmassen. In Analogie zu den physiologischen Verhältnissen von der korrespondierenden Wirkung von Kochsalz und Wasser, die wir schon von der Einwirkung der kochsalzreichen Kost auf den Organismus her kennen, und ebenso, wie wir den physiologischen

Organismus zur Entwässerung bringen, wenn wir ihn entsalzen, ebenso schränken wir die Wasserbindung im glomerulärnephritischen Körper durch Beschränkung der Kochsalzzufuhr ein.

Auch in diesem Punkte wäre es möglich, eine ausgedehnte Darstellung mit vielen Einzelheiten über den Ausfall des Wasserversuchs, des Volhardschen Wasserstoßes usw. zu geben. So viele verschiedene Bedingungen in vielen Nebendingen liegen, so viele Möglichkeiten wären hier zu erörtern. Sie auszuführen, ist nicht der Zweck dieser Seiten; auf das Verständnis der zwangsweisen Abhängigkeit von Kochsalz und Wasserretention in Blut und Geweben kommt es an. Hyperchlorämie sowie der besondere Ausfall des Kochsalzversuches, wie er vor allem durch Schlayer gezeigt wurde, verhältnismäßig ausgesprochenerer Gegensatz in der, wie Schlayer nachweist, oft recht guten Chlorpartialfunktion der Nieren (die sich aus einer einmaligen gelegentlichen überraschend hohen Kochsalzkonzentration ergibt) zu der tatsächlichen und der absoluten Kochsalzausscheidung ist nach alledem so natürlich, wie uns die physiologischen Verhältnisse erscheinen.

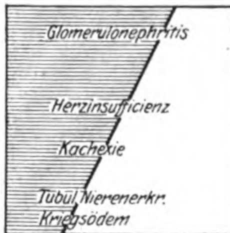


Abb. 22. Schema des Anteils der Gefäß- und Gewebsstörung bei Entstehung der einzelnen Ödeme (nach Beckmann).

Ein anschauliches schematisches Bild von den Schlüssen, die nach dem verschiedenen Eiweißgehalt der Ödeme auf ihre Genese gezogen werden dürften, entwirft Beckmann. Es beleuchtet die Bedeutung der Gewebs- und Gefäßschädigungen für die verschiedenen Ödemarten in übersichtlicher Weise und sei darum in der Abb. 22 wiedergegeben.

III. Bisher war die Rede von den beiden klassischen Ödemformen auf renaler Grundlage. Sie sind typisch für die beiden Hauptformen der parenchymatösen Nephropathien, der tubulären und der glomerulären Erkrankung.

Wir beobachten bekanntermaßen auch anhydropische Nierenerkrankungen; an ihrer Spitze stehen die eigentlichen Schrumpfnieren, in erster Linie die genuine und arteriosklerotische Form. Ihr Wasserhaushalt ist in den wesentlichen Zügen bei der Polyurie auf Grund von Nierenkrankheiten besprochen.

Auch bei diesen Formen kann sich aber ein Hydrops einstellen; von der Komplikation durch kardialen Hydrops sei zunächst abgesehen. Wiederum ist für das Verständnis dieser Hydropsformen leitend die chemische Zusammensetzung der Ödemflüssigkeit neben dem allgemeinen Aspekt, der meist schon richtig zeigt.

Nach meiner Erfahrung gehören die Hydropsformen dieser Fälle in der Regel dem ersten Typ, dem der Nephrose Volhards an. Zunächst mag diese Feststellung überraschend scheinen, da die Schrumpfnieren klassische Nierengefäßkrankheiten darstellen, wenn auch die Art der Gefäßkrankheit in diesen Fällen von der der hydropischen Glomerulonephritiden wesentlich abweicht. Mit der Gefäßerkrankung haben die Ödeme dieser Art direkt nichts zu tun. Die Anlehnung an den nephrotischen Typ weist auch hier auf eine Gewebsalteration hin, die im Gefolge langdauernder derartiger Schrumpfnieren eintreten kann, oder aber auch auf hochgradige tubuläre Folgeerscheinungen der

Erkrankung der Gefäße und deren an der „Nephrose" bekannten Folge auf die Gewebe.

Auf eine weitere Besonderheit sei aber hingewiesen, wir finden gerade auf diesem Gebiet ganz auffällige geographische Beziehungen. An den Kliniken Straßburgs und Frankfurts waren die anhydropischen Nierenkrankheiten (Schrumpfnieren) so gut wie immer in reiner Form zu beobachten. Sie bildeten dort die große Mehrzahl aller Nierenfälle überhaupt und blieben bis zum Exitus letalis so gut wie völlig anhydropisch. Der Verlauf der ausgesprochenen Fälle dieser Art war immer ein bösartiger, stark progredienter und führte in spätestens 2 Jahren zum Ende. In München hingegen stellen sich bei diesen „anhydropischen" Formen sehr oft die obengenannten nephrotischen Ödeme ein, ihr Verlauf ist gleichzeitig viel protrahierter als das in Westdeutschland zu beobachten war. Man kann sich natürlich nur in Vermutungen ergehen: Das Vorkommen der genannten Fälle mit Hydrops überhaupt, wie es in München fast die Regel ist, mag mit den besonders hier zur Beobachtung kommenden, unter starken und abnormen endokrinen Einflüssen stehenden oder mit den durch spezielle klimatische Faktoren beherrschten Gewebsverhältnissen (H. Straub, Beckmann, Straub, Meyer und Schlagintweit) zusammenhängen. Die geringere Malignität in der Art des Verlaufs der Münchner Fälle sei vermutungsweise mit dem günstigeren Verhältnis in Zusammenhang gebracht, das der Hydrops an und für sich durch die Vergrößerung der chemisch-physikalischen Oberfläche schafft. Er bedingt gewissermaßen Entgiftungschancen für die chemisch-physikalischen Schädigungen des Gesamtkörpers.

e) Der kardiale Hydrops.

Bekanntlich treten bei venöser Stauung Wasser- und Mineralverschiebungen ein, von denen erstere vom Blut nach den Geweben gerichtet sind. Man kann sich davon sehr leicht durch folgendes Experiment überzeugen: Man untersucht den Wassergehalt des Blutes, indem man aus der Fingerbeere Blut entnimmt. Sodann staut man den Arm, so daß der venöse Druck in ihm stark zunimmt. Eine neuerliche Blutuntersuchung wird eine Abnahme des Wassergehaltes erkennen lassen, und plethysmographische Aufnahmen zeigen eine Zunahme des Armvolums. Der Endeffekt der venösen Stauung ist also eine Wasseranreicherung der Gewebe. Das genannte Experiment wird klinisch aktuell, so bei lokalen Zirkulationsstörungen infolge von Plattfüßen, von Varizen usw.

Bei venöser Stauung im ganzen großen Kreislauf infolge Insuffizienz des Herzmuskels beobachten wir naturgemäß dieselbe Wirkung, die des Wasserübertritts in die Gewebe, Ödeme, Anasarka, Höhlenhydrops. Nach H. Schade haben diese kardialen Ödeme ihre Ursache vornehmlich in einer veränderten Mechanik des Quellungsgleichgewichts zwischen Blut und Bindegewebe. Ganz im Gegensatz zu den so komplizierten Verhältnissen des renalen Hydrops liegen hier verhältnismäßig einfache Bedingungen vor.

Physiologischerweise überwindet der Druck in den arteriellen Kapillarschenkeln die Gewebsspannung. Die mit veränderter Herzkraft einsetzende Verlangsamung des Blutstroms mindert diese arterielle Superiorität gegenüber den Geweben. Umgekehrt ist unter physiologischen Verhältnissen der Gewebedruck dem Druck in den venösen Kapillarteilen überlegen. Steigt

aber der venöse Druck durch Stauung im rechten Herzen, so nimmt der sonst auf ihm lastende Gewebedruck zunehmend ab, und die durch die beiden Momente hervorgerufene Stase und die Umkehrung der Druckverhältnisse im Kapillargebiet bedingen Transsudation aus dem Blut in die Gewebe hinein. Es versteht sich von selbst, daß der in dieser Weise geschaffene Hydrops nicht planmäßig über den ganzen Körper verteilt ist, sondern daß nur da die erwähnten Änderungen der mechanischen Druckverhältnisse ganz zur Auswirkung kommen, wo sie durch noch andere Momente unterstützt sind. Dies ist in den periphersten Teilen der Fall, vor allem unter dem Einfluß des hydrostatischen Drucks, unter dem der Kreislauf steht. Bei aufrechter Körperhaltung ist dementsprechend der Hydrops am stärksten in den Beinen, bei horizontaler Haltung in den abhängigen Partien des Rückens.

Die Flüssigkeit, die den Kreislauf des Blutes bei der Entwicklung dieses Hydrops verläßt, ist von Transsudatcharakter, d. h. sie ist relativ eiweißarm (s. Abb. 22), nach Beckmann beträgt sie über 0,4%, nach Falta etwa 0,3% Eiweiß. Sie enthält nach Falta weniger Chloride als alle anderen Ödemflüssigkeiten, so daß eben dieser Autor von Achloridödemen spricht. Nach Beckmann besteht eine Trennung der Ödeme nach ihrem NaCl-Gehalt nicht zu Recht.

Die Abwanderung des Stauungstranssudats aus den Kapillaren des Blutes hat zunächst eine gewisse geringfügige Abnahme des Wassergehaltes des Blutes zur Folge. Die Blutkonzentration steht aber in diesen Fällen stark unter dem Einfluß vermehrter Blutkörperchenzahlen, für die der auf das Knochenmark ausgeübte Reiz der Kohlensäureüberladung maßgebend ist (Erich Meyer). Die etwas erhöhte oder normale Eiweißkonzentration des Blutes unterscheidet den kardialen Hydrops ziemlich prinzipiell von den renalen Formen, und erst bei außerordentlichen Flüssigkeitsansammlungen in den Gewebsmaschen kann es zu einer ausgesprochenen Hydrämie bzw. Plethora serosa kommen (E. Reiß, W. H. Veil). Schon H. Strauß machte mit vollem Recht auf Grund dieser Tatsache einen prinzipiellen Unterschied zwischen Herz- und Nierenödematösen.

Ein ebenso prinzipieller Unterschied besteht im NaCl-Gehalt des kardialhydropischen gegenüber dem renal-hydropischen. Sehen wir bei letzterem in der Regel eher einen höheren hyperchlorämischen NaCl-Wert, so ist das Blut des Herzhydropischen häufiger NaCl-arm, wogegen der NaCl-Gehalt der Ödeme in beiden Fällen wesentlich derselbe ist. Die NaCl-Abwanderung aus dem Blut mag mit einer Verdrängung durch Aufstapelung von Karbonaten im Blut zusammenhängen.

Naturgemäß entspricht der Entstehung und Entwicklung des kardialen Hydrops eine Oligurie, teilweise selbst Folge einer Blutstromverlangsamung in der Niere, andererseits auch Folge der Hydropsbildung.

Auch bei kardialem Hydrops besteht, solange er sich entwickelt, heftiger Durst; auch hier wirkt sicherlich der Eiweißgehalt der Ödemflüssigkeit wasser- und kochsalzanziehend. Aber alle diese Verhältnisse erreichen beim kardialen Hydrops keineswegs die Bedeutung wie beim renalen Hydrops.

f) Ausscheidung der Retentionen und Ödeme.

Für die Gesetze, nach denen die Ausscheidung der Ödeme vor sich geht, sind die im physiologischen Teil erörterten Momente ausschlaggebend. So entwickelt sich aus ihnen, d. h. dem Verständnis dessen, wovon physiologischerweise die Verhältnisse des Wasserwechsels abhängig sind, das ärztliche Verhalten, wenn es sich darum handelt, unter pathologischen Verhältnissen eine Änderung des ödematösen Zustands zu erreichen, oder rein theoretisch die Überlegung, welches die Physiologie der Ödemausschwemmung ist. Es sei kurz das Wesentliche dieser Überlegungen wiederholt:

I. Sämtliche Ödeme stellen praktisch Wasser- und Salzdepots dar; von Salzen kommen das NaCl, Karbonate und Phosphate in Betracht. Das NaCl steht an erster Stelle.

Am Normalen erzielen wir durch NaCl-Beschränkung in der Nahrung eine Reduktion des Körpergewichts (S. 666); Blut und Gewebe werden davon gleichmäßig betroffen. Demgemäß ist bei jeder Ödemform für den Arzt unerläßliche Bedingung größtmögliche Einschränkung der NaCl-Zufuhr, bzw. völlige NaCl-Karenz, wenn er den Versuch unternimmt, die Ödeme zu mobilisieren. Dabei ist gleichzeitig zu berücksichtigen, daß auch die Alkalien und alkalotisch wirkenden Nährmittel (Kohlehydrate) ungünstig deshalb wirken, weil mit der Alkaliquellung der Gewebe zu rechnen ist (S. 768 u. 776). Deshalb kann in den Fällen, in denen wir einen Stoß gegen Ödeme unternehmen, Kohlehydraternährung ungünstig wirken. Die Karellsche Milchkur wirkt nicht nur durch ihren NaCl-Gehalt, sondern auch ihre Kohlehydratarmut, und sie wirkt, wenn sie rein, nicht dagegen wenn sie mit Zusatz von Zwiebäcken, Breien usw. benützt wird.

In einer großen Mehrzahl von Fällen, vor allem von glomerulonephritischem und kardialem Hydrops sieht man allein durch eine Karellkur oder eine karellähnliche Diät Ödemausschwemmung. Es sei auf die neuerdings wieder von Beckmann gebrachten Kurven hierüber aufmerksam gemacht. Wie später gezeigt werden wird, kann es aber hinsichtlich der Darreichung von Alkalien auf ein anderes Moment ankommen, das dem soeben besprochenen entgegengesetzt ist.

II. Wir verfügen über zahlreiche Mittel und Medikamente, die auf den Quellungsdruck des Körpereiweißes wirken. Von ihnen allen ist prinzipiell immer Ähnliches zu erwarten, wenn auch die Wirkung dieser Mittel auf den Quellungsdruck pharmakologisch direkt gegensätzlich sein kann (S. 715). Genannt seien hier die Purinkörper vom Coffeinum purum und seinen Salzen bis zum modernsten Fabrikpräparat dieser Reihe. Wichtig in ihrer Anwendung ist die Rücksicht auf die sog. Ermüdung der Niere (S. 715). Man trägt dieser Erscheinung Rechnung, indem man die Purinkörper einmalig intensiv oder ausgesetzt oder in kleinen Dosen kontinuierlich verabreicht. Wir verdanken Schlayer die scharfe Betonung der Dosierung dieser Mittel.

Bei ungenügender Wirkung der Purinderivate kommen vor allem der Harnstoff, die Hg-Salze usf. in Frage. Letztere sind aber gefährlich, wo es sich um das Angehen renaler Ödeme handelt, weil sie spezifische Gewebsschädigungen schaffen.

Die Wirkung auf den Quellungsdruck geht speziell bei den Purinkörpern Hand in Hand mit der direkten diuretischen Wirkung, d. h. Einwirkung auf

die Nierenepithelien, deren Wesen natürlich untrennbar ist von der Wirkung auf den Quellungsdruck des Zelleiweißes.

III. Osmotisch wirksame Mittel werden wir deshalb nur mit Reserve anwenden können, weil eine Vermehrung der Körperflüssigkeit um das Lösungsmittel dabei unumgänglich ist. Hauptsächlich kommt der Traubenzucker in Betracht, der intravenös verabreicht werden muß.

In Verbindung mit anderen wirksamen Eingriffen tritt man diesen Mitteln eher näher, vor allem in Verbindung mit dem Aderlaß, wobei die durch den Aderlaß gesetzte Verminderung des Blutes durch das Lösungsmittel der osmotisch wirksamen Substanz ausgeglichen werden kann.

IV. Der Aderlaß ist in ganz verschiedener Weise wirksam, wenn auch jedes der Momente, die in Frage kommen, eher etwas weniger schwer in die Wagschale fällt.

Unter dem mechanischen Einfluß der Herabsetzung des venösen Druckes steigt der Gewebedruck, und es muß zu einem Einstrom von Flüssigkeit in das venöse Kapillarsystem zwangsweise kommen. Damit strömt Ödemflüssigkeit ins Blut, vor allem tritt auch in der Niere eine Entlastung ein, und so kann es zu einer aktiveren Tätigkeit in der Niere, im Herzen, im ganzen Kreislauf kommen.

Auch die Ionenkonzentration ändert sich (W. H. Veil und Endres), die Kohlensäurespannung steigt, alkalische Valenzen erscheinen im Urin.

V. Wie der Aderlaß, so wirken auch Punktionen. Sie üben im Fall von Höhlenhydrops einen starken Effekt aufs Blut aus dadurch, daß ihre Reparation mächtige Bewegungen vom Blut nach der Stelle des punktierten Hydrops verursacht, dadurch Bewegungen von den Geweben ins Blut zustande kommen und es wieder zur Erleichterung des Herzens, des Kreislaufs, der Nieren kommt.

VI. Noch Beckmann spricht aus: „Bei den Stoffen der Digitalisgruppe beruht die Ausschwemmung der Wasserüberladung des Körpers sicher ganz vorwiegend auf der Hebung des Kreislaufs durch die Verbesserung der Herztätigkeit.“ Ohne Zweifel ist die Digitaliswirkung auf den Kreislauf auch für unsere Frage immer bedeutungsvoll. Andererseits ist aber seine extrakardiale Wirkung, d. h. sein Einfluß auf die Ionenverschiebungen im Körper so groß, daß sicherlich an seiner diuretischen, d. h. ödemmobilisierenden Wirkung diese hervorragend mitbeteiligt ist. In Fällen, in denen es uns gar nicht auf eine Herzwirkung ankommt, beispielsweise bei endokrinen Wasserretentionen kann die Digitalis verblüffend auf die Wasserbewegungen im Organismus wirken (S. 769).

VII. Um Ionenverschiebungen dürfte es sich handeln, wenn es gelingt durch Kaliumverbindungen Erfolge zu erzielen (L. Blum). Trotz seiner ebenfalls alkalisierenden Wirkung kommt selbst das Kaliumbikarbonat in Frage (v. Wyß). Offenbar ist es möglich durch starke Kaliumwirkung Natrium zu vertreiben und auf diese Weise eine Bewegung zu erzielen.

Besonders wichtig erscheint mir folgende Beobachtung: In einem Fall reiner kardialer Stauung mit Hydrops, auch Aszites und Pleuratranssudat war Azidosis vorhanden, niedere CO_2-Spannung im arteriellen Blut, stark sauer-fixierter Harn ohne postdigestive Schwankungen des p_H. Der Fall sprach weder auf Digitalis- noch auf Purinkörper an. Die Azidosis

im Blut veranlaßte mich, diese durch Alkali zu beeinflussen. Ich benutzte Natrium citricum, das ich in ziemlich hohen Dosen innerlich verabreichte. Zunächst trat eine Wirkung im Sinne einer ganz vorübergehenden Diurese ein (2 Harnportionen waren polyurisch). Nach diesem schwachen Erfolg kombinierte ich nunmehr die alkalotische Wirkung des Natrium citricum mit der Purinwirkung. Ein vorzüglicher Effekt war das Resultat. Unter hohem Anstieg der CO_2-Spannung und des p_H des Urins kam die Diurese definitiv in Gang und führte die Entwässerung herbei.

Meine Auffassung dieser Wirkung ist die, daß die Verabreichung des alkalischen Natriumsalzes CO_2 aus den Geweben ins Blut zog, und daß auf diese Weise zunächst nicht eine Dechloruration, sondern eine Entlastung von Natriumchlorid und damit eine Deshydratation erzwungen wurden. Das Theozin konnte im Blut erst genügend wirken, nachdem durch das Herausziehen des Natriumkarbonats aus den Geweben, d. h. aus dem Ödem die Dinge in Fluß geraten waren.

Die objektiven Merkmale der Wasserausschwemmung sind zunächst Abfall des Körpergewichts; meist ist der Sturz sofort ein so beträchtlicher, daß über seine Bedingungen keine Frage sein kann. Sie können nur die des Wasserverlustes sein. Dieser erfolgt erkennbar durch die Nieren. Fängt man jede einzelne Harnportion in solchen Fällen auf, so zeigt sich, daß ein Absinken des spezifischen Gewichtes des Harns, ein Anstieg seines p_H, eine Zunahme des prozentualen NaCl-Gehaltes stets nebeneinander hergehen. Mehr oder weniger steht der Verlust an Wasser durch die Nieren in Parallele zum Gesamtwasserverlust des Körpers. Nicht selten übertrifft die Ausscheidung an Wasser durch Haut und Lungen die durch den Urin. Aber dadurch sind die übrigen typischen Merkmale im Urin nur graduell, d. h. prozentual, nicht qualitativ beeinflußt.

Der Umschwung der Verhältnisse äußert sich im Blut in einer Blutverdünnung, vor allem wenn wir uns der Mittel bedienen, die die im vorhergehenden aufgezählten Momente rasch, gewissermaßen plötzlich zur Geltung bringen, meist auch einer Chloranreicherung. Stets steigt dabei auch die CO_2-Spannung im arteriellen Blut an. Ihr entspricht die Alkaliurie, von der bereits die Rede war.

Mit der Verminderung des Hydrops schlägt die Blutverdünnung in eine Eindickung um, bis endlich der Wasserhaushalt wieder ins Gleichgewicht gekommen ist.

Schluß.

Das Ziel, das ich in meiner Aufgabe sah, eine Physiologie und Pathologie des Wasserhaushalts zu schreiben, war, eine Skizze der Ereignisse zu geben, um die es sich dabei — nach unserem heutigen Wissensstand — handeln kann, nicht aber ein Referat über alles, was zu einzelnen Kapiteln geschrieben worden ist. Es hätte sich dadurch die Seitenzahl noch wesentlich vergrößern lassen, ohne daß aber damit dessen Plan, mit Vorstehendem ein Ganzes zu zeichnen, gedient worden wäre. Mit Rücksicht auf die Einheitlichkeit sind auch Adnexe der Wasserhaushaltsfrage wie z. B. der Vorgang der entzündlichen Ergüsse u. a. weggelassen worden.

Verlockend wäre eine Erweiterung der Abhandlung mit der Aufgabe gewesen, den Wasserhaushalt bei den einzelnen Krankheiten systematisch durchzugehen. Die Zeit hierzu ist verfrüht, noch reicht das Material nicht aus.

Wir stehen in jeder Beziehung erst am Anfang unseres Wissens, weil die Methodik dieses Gebietes erst im Werden begriffen ist. Schon bald jahrzehntelang haben wir das Ödem in erster Linie für eine Kochsalzfrage gehalten, nachdem sie anfangs eine reine Wasserfrage schien. Sie stellt sich in neuester Zeit als einen viel umfangreicheren Komplex von Ionenwirkungen dar, unter denen andere Ionen als das Chlor eine wichtigste Wirkung haben, unter denen aber auch das Chlor seinerseits vielleicht noch eine andere Rolle spielt als der Mitläufer von Natrium und Wasser zu sein. Wir warten auf eine Möglichkeit, die Ionenwirkung des Kaliums im Blut und den Geweben in seiner wahren Aktualität zu erfassen. Und auch der Eiweißstoffwechsel hat neue Gesichtspunkte erhalten in seiner Verkettung mit dem Wasserwechsel.

An das Ende wie an den Anfang dieser Seiten sei gesetzt, daß es sich in der Physiologie des Wasserhaushalts des Normalen wie des Pathologischen um das Werden und das Treiben der lebenden Substanz selbst handelt, die im Wasser ihren Anfang nimmt, in ihm sich entwickelt, in ihm auch ihre physiologischen Auswirkungen am stärksten zeigt, und das ist es, was ihre Bedeutung so ganz besonders erhöht.

Namenverzeichnis.

Die *kursiv* gedruckten Zahlen beziehen sich auf die Literaturverzeichnisse.

Sachverzeichnis.

Die fettgedruckten Zahlen bezeichnen die Seiten, auf denen die einzelnen Beiträge beginnen.

Inhalt der Bände 1—23.

I. Namenverzeichnis.

II. Sachverzeichnis.

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

